PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eylea 40 mg/ml, injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 40 mg aflibercептu*.

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,09 ml, čo zodpovedá najmenej 3,6 mg aflibercептu. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml obsahujúcej 2 mg aflibercептu dospelým pacientom alebo jednorazovej dávky 0,01 ml obsahujúcej 0,4 mg aflibercептu predčasne narodeným deťom.

*Aflibercept, je fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1 a vytvorený rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO) K1.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20 (E 432).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry, bezfarebný až bledožltý, izo-osmotický roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eylea je indikovaná dospelým na liečbu

- neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného edémom makuly v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (oklúzia vetvy sietnicovej žily (BRVO, Branch Retinal Vein Occlusion) alebo oklúzia centrálnej sietnicovej žily (CRVO, Central Retinal Vein Occlusion) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného diabetickým edémom makuly (DEM) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV) (pozri časť 5.1).

Eylea je indikovaná predčasne narodeným deťom na liečbu

- retinopatie predčasne narodených detí (ROP, Retinopathy Of Prematurity) s ochorením zóny I (štádium 1+, 2+, 3 alebo 3+), zóny II (štádium 2+ alebo 3+) alebo AP-ROP (agresívnej posteriórnej ROP).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Eylea je len na intravitreálne podanie.

Eyleu musí podávať iba kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií.

Dávkovanie

Vlhká forma VPDM

Odporúčaná dávka Eyley je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Eyleou sa začína jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami. Liečebný interval sa potom predĺži na 2 mesiace.

Na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických výsledkov lekárom, možno liečebný interval zachovať na 2 mesiacoch alebo ho ešte viac predĺžiť použijúc režim „treat and extend“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly medzi injekciami predlžujú o 2 alebo 4 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky.
Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Medzi injekciami nie je potrebné monitorovanie. Na základe posúdenia lekárom byť môže plán monitorovacích návštev častejší ako plán návštev, kedy je podávaná injekcia.
Liečebný interval medzi injekciami dlhší ako 4 mesiace alebo kratší ako 4 týždne sa neskúmal (pozri časť 5.1).

Edém makuly v dôsledku BRVO alebo CRVO

Odporúčaná dávka Eyley je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.
Po úvodnej injekcii sa liek podáva raz mesačne. Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak zrakové a anatomické výsledky ukazujú, že pokračovanie liečby nie je pre pacienta prínosom, podávanie Eyley sa má prerušiť.

Liečba pokračuje mesačne, do dosiahnutia maximálnej možnej zrakovej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity ochorenia. Môže byť potrebné podať tri alebo viac injekcií v mesačnom intervale.

Liečba potom môže pokračovať v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami (*treat and extend regimen*) s postupne sa predlžujúcimi intervalmi liečby tak, aby sa udržali stabilné zrakové a anatomické výsledky. Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje na to, aby bolo možné určiť dĺžku intervalov. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Plán monitorovacích a liečebných návštev má určovať ošetrujúci lekár na základe individuálnej odpovede pacienta.

Sledovanie aktivity ochorenia môže zahŕňať klinické vyšetrenie, testovanie funkcie alebo použitie zobrazovacích techník (napr. optickej koherentnej tomografie alebo fluoresceínovej angiografie).

Diabetický edém makuly

Odporúčaná dávka Eyley je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Eyleou sa začína jednou injekciou mesačne po dobu piatich po sebe nasledujúcich mesiacov, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace.

Na základe zrakových a/alebo anatomických výsledkov posúdených lekárom, možno liečebný interval udržiavať na 2 mesiacoch alebo môže byť individuálny, ako je to pri režime „treat and extend“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly liečby zvyčajne predlžujú o 2 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky. K dispozícii sú

obmedzené údaje o liečebných intervaloch dlhších ako 4 mesiace. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť. Liečebné intervaly kratšie ako 4 týždne sa neskúmali (pozri časť 5.1).

Plán monitorovacích návštev má určovať ošetrujúci lekár.

Ak zrakové a anatomické výsledky naznačujú, že pokračujúca liečba neprináša pacientovi prospech, liečba Eyleou sa má ukončiť.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Odporúčaná dávka Eyley je jednorazová intravitreálna injekcia 2 mg aflibercepu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Ďalšie dávky možno podať, ak zrakové a/alebo anatomické výsledky ukazujú, že ochorenie pretrváva. Návrat stavu sa má liečiť ako nový prejav ochorenia.

Plán monitorovacích návštev určí ošetrujúci lekár.

Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Retinopatia predčasne narodených detí (ROP)

Odporúčaná dávka Eyley je jednorazová intravitreálna injekcia 0,4 mg aflibercepu, čo zodpovedá 0,01 ml.
Liečba ROP sa začína jednorazovou injekciou do každého oka a môže sa podať obojstranne v ten istý deň. Celkovo sa do každého oka môžu podať maximálne 2 injekcie v priebehu 6 mesiacov od začiatku liečby, ak existujú príznaky aktivity ochorenia. Liečebný interval medzi týmito 2 dávkami podanými do rovnakého oka majú byť minimálne 4 týždne.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek
Žiadne špecifické klinické skúšania s Eyleou sa nevykonali u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek.

Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky Eyley u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti
Nie sú potrebné žiadne zvláštne opatrenia. K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s použitím u pacientov s DEM starších ako 75 rokov.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov pre iné indikácie ako ROP nebola stanovená (pozri časť 4.4). U detí a dospievajúcich neexistuje relevantné použitie Eyley v indikáciách na vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DEM a myopickú CNV.

Spôsob podávania

Intravitreálne podanie injekcií musí vykonať, v súlade s lekárskymi štandardmi a platnými postupmi, kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií. Vo všeobecnosti sa musí zabezpečiť adekvátna anestézia a asepsa, vrátane podania širokospektrálneho lokálneho mikrobicídneho prípravku (napr. jódovaný povidón sa nanáša na kožu okolo oka, očné viečko a povrch oka). Odporúča sa chirurgická dezinfekcia rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného spekula očného viečka (alebo náhrady).

Okamžite po intravitreálnom podaní injekcie by mali byť pacienti monitorovaní kvôli zvýšeniu vnútroočného tlaku. Primeraný monitoring má pozostávať z kontroly perfúzie terča zrakového nervu alebo tonometrie. Ak je to potrebné, majú byť k dispozícii sterilné nástroje na paracentézu.

Po intravitreálnom podaní injekcie majú byť dospelí pacienti poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek symptómy nasvedčujúce endoftalmitíde (napr. bolesť oka, sčervenanie oka, fotofóbia, rozmazané videnie).
U pacientov s ROP majú zdravotnícki pracovníci sledovať akékoľvek prejavy nasvedčujúce endoftalmitíde (napr. sčervenanie/podráždenie oka, výtok z oka, opuch viečka, fotofóbia).
Rodičia a opatrovatelia majú byť tiež poučení, aby sledovali a bezodkladne hlásili akékoľvek prejavy nasvedčujúce endoftalmitíde.

Každá naplnená injekčná striekačka sa má použiť len na liečbu jedného oka. Odobratie viacerých dávok z jednej naplnenej striekačky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

Dospelí pacienti
Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg aflibercептu (čo zodpovedá 0,05 ml injekčného roztoku). Extrahovateľný objem injekčnej striekačky je množstvo, ktoré možno z injekčnej striekačky vytlačiť ale nesmie sa použiť celé. Pre Eyleu roztok v naplnenej injekčnej striekačke je extrahovateľný objem najmenej 0,09 ml. **Pred podaním odporúčanej dávky sa musí prebytočný objem odstrániť** (pozri časť 6.6)**.**

Pri aplikácií celého objemu naplnenej striekačky môže dôjsť k predávkovaniu. Na odstránenie vzduchových bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste **zarovnali okraj kužeľovitého piesta (nie špičku kužeľovitého piesta) s ryskou dávky na injekčnej striekačke** (čo zodpovedá 0,05 ml, t.j. 2 mg aflibercептu) (pozri časti 4.9 a 6.6).

Injekčná ihla sa zavádza 3,5-4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhýba sa horizontálnemu poludníku a smeruje do centra očnej gule. Potom sa aplikuje objem injekcie 0,05 ml; pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére.

Po podaní injekcie sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Pediatrická populácia
Na liečbu predčasne narodených detí sa na podanie jednorazovej dávky 0,4 mg aflibercептu (čo zodpovedá 0,01 ml injekčného roztoku) musí použiť pediatrický dávkovač PICLEO v kombinácii s naplnenou injekčnou striekačkou (pozri časť 6.6).

Injekčná ihla sa musí zaviesť do oka 1,0 až 2,0 mm od limbu s ihlou smerujúcou k zrakovému nervu.

Po podaní injekcie sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo aflibercept alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Aktívna alebo suspektná očná alebo periokulárna infekcia.
Aktívny závažný vnútroočný zápal.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie spojené s podaním intravitreálnych injekcií
Podanie intravitreálnych injekcií, vrátane injekcií Eyley, sa spájajú s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhegmatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podávaní Eyley sa musia vždy používať primerané aseptické injekčné postupy. Okrem toho počas týždňa po podaní injekcie má byť pacient sledovaný , čo umožní včasnú liečbu v prípade infekcie.
Dospelí pacienti majú byť poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek prejavy nasvedčujúce endoftalmitíde alebo ktorejkoľvek príhode uvedenej vyššie.

U pacientov s ROP majú zdravotnícki pracovníci sledovať akékoľvek prejavy nasvedčujúce endoftalmitíde (napr. sčervenanie/podráždenie oka, výtok z oka, opuch viečka, fotofóbia).
Rodičia a opatrovatelia majú byť tiež poučení, aby sledovali a bezodkladne hlásili akékoľvek prejavy nasvedčujúce endoftalmitíde.

Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg aflibercептu (čo zodpovedá 0,05 ml injekčného roztoku) pre dospelých pacientov. Pred podaním sa musí prebytočný objem odstrániť (pozri časti 4.2 a 6.6).
Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac, ako je odporúčaná dávka 0,4 mg (čo zodpovedá 0,01 ml) pre predčasne narodené deti (pozri časť 6.6). Naplnená striekačka sa musí použiť v kombinácii s pediatrickým dávkovačom PICLEO, aby sa predišlo podaniu vyššieho ako odporúčaného objemu, čo by mohlo viesť k zvýšenému vnútroočnému tlaku (pozri časti 4.9 a 6.6).

V priebehu 60 minút po podaní intravitreálnej injekcie, vrátane injekcií Eyley, sa pozorovali zvýšenia vnútroočného tlaku (pozri časť 4.8). Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s nedostatočne kontrolovaným glaukómom (nepodávajte Eyleu pokým je vnútroočný tlak ≥30 mmHg). Vo všetkých prípadoch sa preto musí monitorovať a primerane manažovať vnútroočný tlak aj perfúzia terča zrakového nervu.

Imunogenita
Eylea je terapeutický proteín, preto je možná imunogenita s Eyleou (pozri časť 4.8).
Pacienti majú byť poučení, aby hlásili akékoľvek znaky alebo symptómy nasvedčujúce vnútroočnému zápalu, napríklad bolesť, fotofóbiu alebo začervenanie, ktoré môžu byť klinickým príznakom hypersenzitivity.

Systémové účinky
Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF sa hlásili systémové nežiaduce udalosti, vrátane mimoočného krvácania a arteriálnych tromboembolických príhod, a existuje teoretické riziko, že môžu súvisieť s inhibíciou VEGF. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo infarkt myokardu, sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DEM alebo myopickej CNV. Pri liečbe takýchto pacientov sa má postupovať s opatrnosťou.

Iné
Tak ako pri iných intravitreálnych liečbach s anti-VEGF sa na liečbu vekom podmienenej degenerácie makuly, CRVO, BRVO, DEM a myopickej CNV vzťahuje tiež nasledovné:

- Bezpečnosť a účinnosť liečby Eyleou pri súčasnom podaní do oboch očí sa systematicky neskúmali (pozri časť 5.1). Pri liečbe oboch očí v rovnakom čase môže dôjsť k zvýšenej systémovej expozícii, čo by mohlo zvýšiť riziko systémových nežiaducich udalostí.

- Súčasné použitie iných anti-VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor).
  Nie sú k dispozícii údaje o súčasnom používaní Eyley s inými anti-VEGF liekmi (systémovými alebo okulárnymi).
- Rizikové faktory spojené so vznikom trhliny v pigmentovom epiteli sietnice po liečbe anti-VEGF pri vlhkej forme VPDM zahŕňajú rozsiahle a/alebo vysoké odlúpenie pigmentového epitelu sietnice. Pri začatí liečby Eyleou je potrebná opatrnosť u pacientov s týmito rizikovými faktormi trhlín v pigmentovom epiteli sietnice.
- Liečba sa má ukončiť u pacientov s regmatogénnym odlúpením sietnice alebo makulárnymi dierami 3. alebo 4. stupňa.
- V prípade diery sietnice sa má dávkovanie prerušiť a liečba sa nemá opäť začať, kým sa sietnica dostatočne nezahojí.
- Dávka sa nemá podať a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako počas najbližšej plánovanej návštevy v prípade:
  - poklesu najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) o ≥30 písmen v porovnaní s posledným stanovením zrakovej ostrosti,
  - subretinálneho krvácania postihujúceho stred foveálnej oblasti, alebo ak rozsah krvácania je ≥50 % celkovej plochy lézie.
- Dávka sa nemá podať 28 dní pred plánovaným intraokulárnym chirurgickým zákrokom a 28 dní po vykonaní intraokulárneho chirurgického zákroku.
- Eylea sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.6).
- S liečbou pacientov s ischemickou chronickou CRVO a BRVO sú obmedzené skúsenosti. Liečba sa neodporúča u pacientov s klinickými znakmi nevratnej ischemickej straty zrakovej funkcie.

Pediatrická populácia
Upozornenia a bezpečnostné opatrenia pre dospelých sa vzťahujú aj na predčasne narodené deti s ROP. Profil dlhodobej bezpečnosti u predčasne narodených detí nebol stanovený.

Populácie, pre ktoré sú k dispozícii iba obmedzené údaje
U pacientov s DEM, spôsobeným diabetom typu I alebo u diabetických pacientov s HbA1c nad 12 % alebo s proliferatívnou diabetickou retinopatiou sú k dispozícii len obmedzené skúsenosti s liečbou. Eylea sa neskúmala u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami ani u pacientov s inými súbežnými očnými ochoreniami, ako je napríklad odlúpenie sietnice alebo makulárna diera. Tiež nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou Eyleou u diabetických pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. Tento nedostatok informácií má zvážiť lekár pri ošetrovaní takýchto pacientov.

Pre myopickú CNV nie sú žiadne skúsenosti s Eyleou v liečbe pacientov iného, ako ázijského pôvodu, taktiež pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV ako aj pacientov s extrafoveálnymi léziami.

Informácia o pomocných látkach
Tento liek obsahuje
- menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka
- 0,003 mg polysorbátu 20 v každej 0,01 ml dávke alebo 0,015 mg polysorbátu 20 v každej 0,05 ml dávke čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné klinické skúšania.

Prídavné použitie fotodynamickej liečby (PDT) verteporfínom a Eyley sa neskúmalo, preto sa bezpečnostný profil nestanovil.

Pediatrická populácia
Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku
Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.4).

Gravidita
Nie sú dispozícii žiadne údaje o použití afliberceptu u gravidných žien.
Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3).

Aj keď je systémová expozícia po podaní do oka veľmi nízka, Eylea sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie
Na základe veľmi obmedzených údajov u ľudí sa aflibercept môže v nízkych hladinách vylučovať do materského mlieka. Aflibercept je veľká molekula proteínu a očakáva sa, že množstvo lieku, ktoré dojča absorbuje bude minimálne. Účinky afliberceptu na dojčeného novorodenca/dojča nie sú známe.

Ako preventívne opatrenie sa počas používania Eyley neodporúča dojčiť.

Fertilita
Výsledky zo štúdií na zvieratách s vysokou systémovou expozíciou naznačujú, že aflibercept môže narušiť fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Takéto účinky sa neočakávajú po očnom podaní s veľmi nízkou systémovou expozíciou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Injekcia Eyley má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, vzhľadom k možným dočasným poruchám videnia súvisiacich s aplikáciou injekcie alebo očným vyšetrením. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým sa ich zrakové funkcie dostatočne nezlepšia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Populáciu na vyhodnotenie bezpečnosti tvorilo spolu 3 102 pacientov z ôsmich klinických skúšaní fázy III. Z nich bolo 2 501 liečených odporúčanou dávkou 2 mg.

Závažné očné nežiaduce reakcie v skúmanom oku súvisiace s podaním injekcie sa vyskytli pri menej ako 1 z 1 900 intravitreálnych injekčných podaní Eyley a zahŕňali slepotu, endoftalmitídu, odlúpenie sietnice, traumatickú kataraktu, kataraktu, krvácanie do sklovca, odlúčenie sklovca a zvýšený vnútroočný tlak (pozri časť 4.4).

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami (u minimálne 5 % pacientov liečených Eyleou) boli spojovkové krvácanie (25 %), retinálne krvácanie (11 %), znížená zraková ostrosť (11 %), bolesť oka (10 %), katarakta (8 %), zvýšený vnútroočný tlak (8 %), odlúčenie sklovca (7 %) a zákaly sklovca (7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie popísané údaje bezpečnosti zahŕňajú všetky nežiaduce reakcie z ôsmich klinických skúšaní fázy III v indikáciách vlhkej formy VPDM, CRVO, BRVO, DEM a myopickej CNV pravdepodobne súvisiace s podaním injekcie alebo liekom samotným.
Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánového systému a frekvencie pomocou nasledovnej konvencie:
veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce liekové reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Všetky nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov v klinických skúšaniach fázy III (súhrnné údaje z klinických skúšaní fázy III pre indikácie vlhkej formy VPDM, CRVO, BRVO, DEM a myopickej CNV) alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánového systému	**Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia**
Poruchy imunitného systému	Menej časté	precitlivenosť***
Poruchy oka	Veľmi časté	znížená zraková ostrosť, retinálne krvácanie, spojovkové krvácanie, bolesť oka
	Časté	trhlina v pigmentovom epiteli sietnice*, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, degenerácia sietnice, krvácanie do sklovca, katarakta, kortikálna katarakta, nukleárna katarakta, subkapsulárna katarakta, erózia rohovky, abrázia rohovky, zvýšený vnútroočný tlak, rozmazané videnie, zákaly sklovca, odlúčenie sklovca, bolesť v mieste podania injekcie, pocit cudzieho telesa v očiach, zvýšené slzenie, opuch očného viečka, krvácanie v mieste podania injekcie, bodkovitá keratitída, hyperémia spojoviek, okulárna hyperémia
	Menej časté	endoftalmitída**, odlúpenie sietnice, trhlina sietnice, iritída, uveitída, iridocyklitída, lentikulárne opacity, porušenie epitelu rohovky, podráždenie v mieste podania injekcie, abnormálne pocity v oku, podráždenie očného viečka, zápal prednej očnej komory, opuch rohovky
	Zriedkavé	slepota, traumatická katarakta, vitritída, hypopyon
	Neznáme	skleritída****

* Stavy známe ako súvisiace s vlhkou formou VPDM. Pozorované iba v klinických skúšaniach vlhkej formy VPDM.
** Endoftalmitída s pozitívnou a negatívnou kultiváciou.
*** Počas sledovania po uvedení lieku na trh, hlásenia precitlivenosti zahŕňajúce vyrážku, svrbenie, žihľavku a ojedinelé prípady závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.
**** Z hlásení po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúšaniach fázy III pri vlhkej forme VPDM sa u pacientov užívajúcich antitrombotické látky vyskytla zvýšená incidencia spojovkového krvácania. Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a Eyleou.

Arteriálne trombembolické príhody (ATEs) sú nežiaduce príhody potenciálne súvisiace so systémovou inhibíciou VEGF. Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF existuje teoretické riziko arteriálnych trombembolických príhod, vrátane mozgovej príhody a infarktu myokardu.

V klinických skúšaniach s Eyleou bola u pacientov s VPDM, DEM, RVO, myopickou CNV a ROP pozorovaná nízka miera výskytu arteriálnych trombembolických príhod. Ani v jednej indikácii nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel medzi skupinami liečenými afliberceptom a príslušnými porovnávacími skupinami.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Eylei existuje možnosť imunogenity.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť Eyley pri liečbe ROP sa hodnotila v 6-mesačnom klinickom skúšaní fázy III, ktoré zahŕňalo 75 predčasne narodených detí liečených 0,4 mg afliberceptu na začiatku liečby. Profil dlhodobej bezpečnosti u predčasne narodených detí nebol stanovený.

Nežiaduce reakcie hlásené u viac ako jedného pacienta liečeného 0,4 mg afliberceptu boli odlúčenie sietnice, retinálne krvácanie, spojovkové krvácanie, krvácanie v mieste podania injekcie, zvýšený vnútroočný tlak a opuch očného viečka.

Nežiaduce reakcie stanovené pre indikácie u dospelých sa považujú za aplikovateľné u predčasne narodených detí s ROP, avšak nie všetky boli pozorované v klinickom skúšaní fázy III.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaniach sa použili dávky až do 4 mg v mesačných intervaloch a vyskytli sa ojedinelé prípady predávkovaní s 8 mg.

Predávkovanie zvýšeným objemom injekcie môže zvýšiť vnútroočný tlak. Preto sa má v prípade predávkovania monitorovať vnútroočný tlak a ak to považuje ošetrujúci lekár za nevyhnutné, má sa začať primeraná liečba (pozri časť 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká/antineovaskularizačné liečivá
ATC kód: S01LA05

Aflibercept je rekombinantný fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1.

Aflibercept je tvorený rekombinantnou DNA technológiou v K1 bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Aflibercept pôsobí ako solubilný náhradný receptor, ktorý viaže VEGF-A a PlGF s vyššou afinitou ako ich prirodzené receptory, a tým môže inhibovať väzbovosť a aktiváciu týchto analogických VEGF receptorov.

Mechanizmus účinku

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor-A (VEGF-A) a placentárny rastový faktor (PlGF) sú členmi rodiny angiogénnych faktorov VEGF, ktoré môžu pôsobiť ako silné mitogénne, chemotaktické faktory a faktory vaskulárnej permeability endotelových buniek. VEGF pôsobí prostredníctvom dvoch receptorov tyrozínkináz; VEGFR-1 a VEGFR-2 prítomných na povrchu endotelových buniek. PlGF sa viaže iba na VEGFR-1, ktorý je prítomný aj na povrchu leukocytov. Nadmerná aktivácia týchto receptorov sprostredkovaná VEGF-A môže mať za následok patologickú neovaskularizáciu a nadmernú vaskulárnu permeabilitu. PlGF môže spolupôsobiť s VEGF-A v týchto procesoch, a tiež je známe, že podporuje infiltráciu leukocytmi a vaskulárny zápal.

Farmakodynamické účinky

Vlhká forma VPDM

Vlhká vekom podmienená degenerácia makuly sa prejavuje patologickou choroidálnou neovaskularizáciou (CNV). Presakovanie krvi a tekutiny z CNV môže spôsobiť zhrubnutie sietnice alebo opuch a/alebo krvácanie pod sietnicu/do sietnice, čo vedie k strate zrakovej ostrosti.

U pacientov liečených Eyleou (jednou injekciou mesačne tri po sebe nasledujúce mesiace, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace) sa krátko po začatí liečby znížila hrúbka strednej časti sietnice [CRT] a znížila sa priemerná veľkosť ložiska CNV, čo je v súlade s výsledkami pozorovanými po liečbe 0,5 mg ranibizumabom mesačne.

V klinickom skúšaní VIEW1 bolo v 52. týždni priemerné zníženie CRT pri optickej koherentnej tomografii (OCT) (-130 mikrometrov v skupine Eylea 2 mg každé dva mesiace a -129 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). V klinickom skúšaní VIEW2 tiež v 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT (-149 mikrometrov v skupine Eylea 2 mg každé dva mesiace a -139 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). Redukcia veľkosti CNV a zníženie CRT sa vo všeobecnosti zachovali v druhom roku klinických skúšaní.

Klinické skúšanie ALTAIR sa vykonalo u predtým neliečených japonských pacientov s VPDM, s podobnými výsledkami ako pri klinickom skúšaní VIEW, s úvodným podaním 3 injekcií Eyley 2 mg každý mesiac, nasledované jednou injekciou po 2 mesiacoch, po ktorej nasledovala liečba v režime „treat and extend“ s variabilnými liečebnými intervalmi (2-týždňové alebo 4-týždňové) až do maximálne 16-týždňového intervalu podľa vopred stanovených kritérií. V 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT -134,4 mikrometrov pre skupinu s 2-týždňovými intervalmi a -126,1 mikrometrov pre skupinu so 4-týždňovými intervalmi. Podiel pacientov bez tekutiny pri OCT bol v 52. týždni 68,3 % v skupine s dvojtýždňovými intervalmi a 69,1 % v skupine s 4-týždňovými intervalmi. V druhom roku klinického skúšania ALTAIR sa zníženie CRT vo všeobecnosti zachovalo v oboch liečebných skupinách.

ARIES bolo klinické skúšanie navrhnuté na preskúmanie non-inferiority Eyley 2 mg v dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý sa začal okamžite po podaní 3 úvodných injekcií podávaných mesačne a jednej ďalšej injekcie po 2 mesiacoch v porovnaní s dávkovacím režimom “treat and extend” začatom po jednom roku liečby. U pacientov, ktorí najmenej jedenkrát počas trvania skúšania potrebovali častejšie dávkovanie ako každých 8 týždňov, zostala CRT vyššia, ale priemerné zníženie CRT od východiskovej hodnoty po hodnotu v 104. týždni bolo -160,4 mikrometrov, podobne ako u pacientov liečených každých 8 týždňov, alebo pri menej častých intervaloch.

Edém makuly v dôsledku CRVO a BRVO

Pri CRVO a BRVO dochádza k ischémii sietnice, čo je signálom pre uvoľňovanie VEGF, ktoré následne destabilizuje tesné spojenia a vyvoláva proliferáciu endotelových buniek. Zvýšená tvorba

VEGF je spojená s narušením hematoretinálnej bariéry, zvýšením cievnej priepustnosti, edémom sietnice a komplikáciami spojenými s neovaskularizáciou.

U pacientov liečených šiestimi po sebe nasledujúcimi injekciami Eyley 2 mg v mesačnom intervale bola pozorovaná konzistentná, rýchla a robustná morfologická odpoveď (merané ako zlepšenie priemernej hodnoty CRT). V 24. týždni bolo zníženie CRT štatisticky významne väčšie v porovnaní s kontrolou vo všetkých troch skúšaniach (COPERNICUS s CRVO: -457 vs. -145 mikrometrov; GALILEO s CRVO: -449 vs. -169 mikrometrov, VIBRANT s BRVO: -280 vs. -128 mikrometrov). Zníženie hodnoty v porovnaní s východiskovými hodnotami CRT sa zachovalo do konca každého skúšania, COPERNICUS v 100. týždni skúšania, GALILEO v 76. týždni skúšania a VIBRANT v 52. týždni skúšania.

Diabetický edém makuly

Diabetický edém makuly je dôsledok diabetickej retinopatie a je charakterizovaný zvýšenou vazopermeabilitou a poškodením sietnicových kapilár, čo môže spôsobiť stratu zrakovej ostrosti.

U pacientov liečených Eyleou, z ktorých väčšina mala diagnostikovaný diabetes typu II, sa skoro po začatí liečby pozorovala rýchla a výrazná morfologická odpoveď (CRT, DRSS skóre).

V klinických skúšaniach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} boli v 52. týždni skúšaní pozorované štatisticky významne väčšie priemerné zníženia hodnôt CRT v porovnaní s východiskovými hodnotami v skupine s Eyleou ako v kontrolnej skupine s laserom, -192,4 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -183,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s Eyleou 2Q8 a -66,2 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -73,3 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine. V 100. týždni sa tieto zníženia hodnôt udržiavali na úrovni -195,8 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -191,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s Eyleou 2Q8 a -85,7 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -83,9 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine.

V klinických skúšaniach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sa vyhodnocovalo vopred určeným spôsobom zlepšenie DRSS o ≥2 kroky. DRSS skóre bolo možné vyhodnotiť u 73,7 % pacientov v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u 98,3 % pacientov v klinickom skúšaní VISTA^{DME}. V 52. týždni došlo u 27,7 % a 29,1 % pacientov v skupinách s Eyleou 2Q8 a u 7,5 % a 14,3 % pacientov v kontrolných skupinách k zlepšeniu DRSS o ≥2 kroky. V 100. týždni dosahovali príslušné percentuálne podiely 32,6 % a 37,1 % v skupinách s Eyleou 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolných skupinách.

Klinické skúšanie VIOLET porovnávalo tri rôzne dávkovacie režimy Eylea 2 mg na liečbu DEM po najmenej jednom roku liečby v pevne stanovených intervaloch, kedy sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovalo dávkovanie každé 2 mesiace. V 52. a 100. týždni skúšania, t. j. v druhom a treťom roku liečby, boli priemerné zmeny v CRT klinicky podobné pri režimoch *treat and extend* (2T&E), *pro re nata* (2PRN) a fixnom 2Q8, v uvedenom poradí, -2,1, 2,2 a -18,8 mikrometrov v 52. týždni a 2,3, -13,9 a -15,5 mikrometrov v 100. týždni.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii (myopická CNV) je častou príčinou straty zraku u dospelých s patologickou krátkozrakosťou. Rozvíja sa ako mechanizmus hojenia rany spôsobenej prasknutím Bruchovej membrány a predstavuje udalosť, ktorá najviac ohrozuje zrak pri patologickej krátkozrakosti.

U pacientov liečených Eyleou v klinickom skúšaní MYRROR (jedna injekcia na začiatku liečby, s ďalšími injekciami podanými v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia), sa skoro po začatí liečby znížila CRT v prospech Eyley v 24. týždni (-79 mikrometrov pre liečebnú skupinu s Eyleou 2 mg a -4 mikrometre pre kontrolnú skupinu), ktoré pretrvávali aj počas 48. týždňa Navyše sa znížila priemerná veľkosť CNV lézie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vlhká forma VPDM

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s vlhkou vekom podmienenou degeneráciou makuly (VIEW1 a VIEW2), kde sa u celkovo 2 412 liečených pacientov (1 817 s Eyleou) hodnotila účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 49 do 99 rokov s priemerným vekom 76 rokov. V týchto klinických skúšaniach približne 89 % pacientov (1 616/1 817) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 63 % (1 139/1 817) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V každom klinickom skúšaní boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1:1:1:1 do 1 zo 4 dávkovacích schém:

1) 2 mg Eyley sa podávali každých 8 týždňov po 3 úvodných mesačných dávkach (Eylea 2Q8);
2) 2 mg Eyley sa podávali každé 4 týždne (Eylea 2Q4);
3) 0,5 mg Eyley sa podávalo každé 4 týždne (Eylea 0.5Q4); a
4) 0,5 mg ranibizumabu sa podávalo každé 4 týždne (ranibizumab 0.5Q4).

V druhom roku klinických skúšaní dostávali pacienti dávku podľa úvodnej randomizácie, no v modifikovanej dávkovacej schéme podľa vyhodnotenia zrakových a anatomických výsledkov, s protokolom definovaným maximálnym dávkovacím intervalom 12 týždňov.

V obidvoch klinických skúšaniach bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov liečených podľa protokolu, u ktorých zostal zachovaný vízus, t.j. strata menej ako 15 písmen zrakovej ostrosti v 52. týždni oproti východiskovému stavu.

V klinickom skúšaní VIEW1 v 52. týždni malo 95,1 % pacientov v skupine Eylea 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V klinickom skúšaní VIEW2 v 52. týždni malo 95,6 % pacientov v skupine Eylea 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V obidvoch skúšaniach Eylea preukázala, že je non-inferiórna a klinicky ekvivalentná so skupinou ranibizumab 0.5Q4.

Detailné výsledky zo súhrnnej analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 2 a na obrázku 1.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti v 52. týždni (primárna analýza) a 96. týždni; súhrnné údaje z klinických skúšaní VIEW1 a VIEW2[B)]

Výsledok účinnosti	**Eylea 2Q8 [E)]** (2 mg Eyley každých 8 týždňov po 3 úvodných mesačných dávkach) **(n=607)**		**Ranibizumab 0.5Q4** (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týždne) **(n=595)**	
	52. týždeň	96. týždeň	52. týždeň	96. týždeň
Priemerný počet injekcií	7,6	11,2	12,3	16,5
Priemerný počet injekcií od 52. do 96. týždňa		4,2		4,7
Podiel pacientov so stratou <15 písmen oproti východiskovému stavu (PPS[A)])	95,33 %[B)]	92,42 %	94,42 % [B)]	91,60 %
Rozdiel[C)] (95 % IS)[D)]	0,9 % (-1,7, 3,5)[F)]	0,8 % (-2,3, 3,8)[F)]		
Priemerná zmena BCVA oproti východiskovému stavu skóre písmen podľa meraní ETDRS[A)]	8,40	7,62	8,74	7,89
Rozdiel v LS [A)] priemerná zmena (ETDRS písmená)[C)] (95 % IS)[D)]	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Rozdiel[C)] (95 % IS)[D)]	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

[A)] BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Najlepšie korigovaná zraková ostrosť)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopaty Study (Klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)
LS: Least square means derived from ANCOVA (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)
PPS: Per Protocol Set (Skupina podľa protokolu)

[B)] Celkový analyzovaný súbor (Full Analysis Set, FAS), výsledky z posledného dokumentovaného vyšetrenia (Last Observation Carried Forward, LOCF) pre všetky analýzy okrem podielu pacientov so zachovanou zrakovou ostrosťou v 52. týždni, čo je PPS

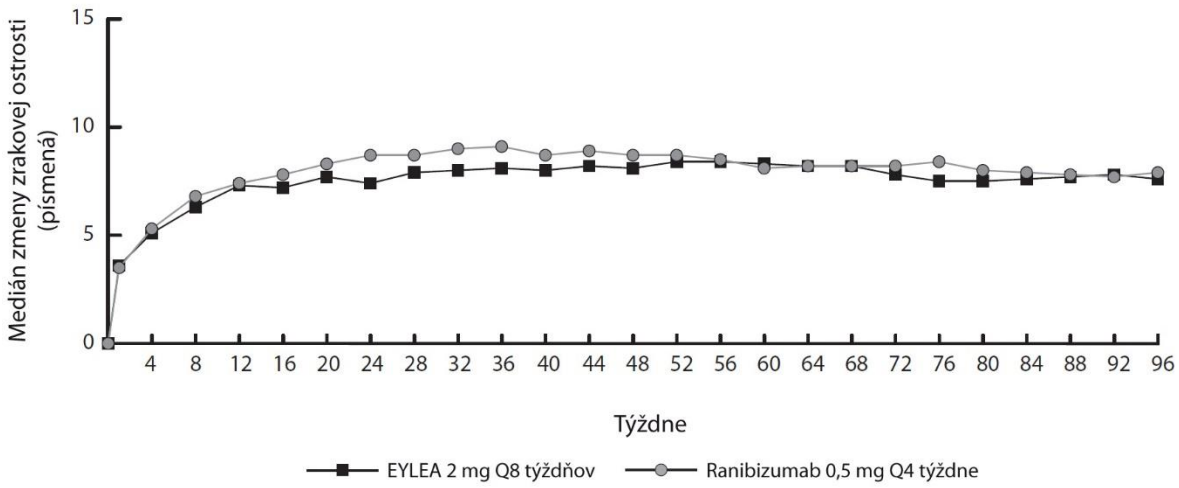
[C)] Rozdiel je hodnota skupiny s Eyleou mínus hodnota skupiny s ranibizumabom. Pozitívna hodnota zvýhodňuje Eyleu.

[D)] Interval spoľahlivosti (IS) vypočítaný pomocou normálneho rozdelenia

[E)] Po začatí liečby tromi mesačnými dávkami

[F)] Interval spoľahlivosti ležiaci úplne nad -10 %,ktorý poukazuje na non-inferioritu Eylei voči ranibizumabu

Obrázok 1. Priemerná zmena zrakovej ostrosti oproti východiskovému stavu do 96. týždňa pre súhrnné údaje z klinických skúšaní View1 a View2



Súhrnná analýza údajov z VIEW1 a VIEW2 s Eyleou preukázala klinicky významné zmeny oproti východiskovému stavu vo vopred špecifikovanom sekundárnom ukazovateli účinnosti stanovenom National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) bez klinicky významných rozdielov oproti ranibizumabu. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaniach a zodpovedali získaniu 15 písmen najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

V druhom roku skúšaní bola účinnosť vo všeobecnosti zachovaná až do posledného hodnotenia v 96. týždni. U 2-4 % pacientov bolo potrebné podať všetky injekcie s intervalom jeden mesiac a u tretiny pacientov bolo potrebné podať najmenej jednu injekciu s intervalom jeden mesiac.

Zníženia priemernej plochy CNV boli preukázané vo všetkých dávkovacích skupinách v obidvoch klinických skúšaniach.

Výsledky účinnosti vo všetkých hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, typ lézie, veľkosť lézie) v každom klinickom skúšaní a v súhrnnej analýze a boli zhodné s výsledkami v celkovej populácii.

ALTAIR bolo 96-týždňové multicentrické, randomizované, otvorené klinické skúšanie u 247 japonských pacientov s predtým neliečenou VPDM, ktoré bolo dizajnované na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti Eyley v dávkovacom režime „treat and extend“s dvomi rozdielnymi úpravami liečebných intervalov (2-týždňovým a 4-týždňovým).

Všetkým pacientom sa raz mesačne podávala Eylea 2 mg počas 3 mesiacov, po čom nasledovala jedna injekcia po 2-mesačnom intervale. V 16. týždni boli pacienti randomizovaní 1: 1 do dvoch liečebných skupín: 1) Eylea „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne a 2) Eylea „treat and extend“ s úpravami intervalov o 4 týždne. Predĺženie alebo skrátenie intervalu liečby sa rozhodlo na základe zrakových a/alebo anatomických kritérií definovaných protokolom, s maximálnym intervalom liečby 16 týždňov pre obe skupiny.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola priemerná zmena BCVA od východiskovej hodnoty k 52. týždňu. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov, ktorí nestratili ≥15 písmen a podiel pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa.

V 52. týždni pacienti v skupine „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne získali v priemere 9,0 písmen oproti východiskovému stavu v porovnaní s 8,4 písmenami u pacientov v skupine

s úpravami intervalov o 4 týždne [LS priemerný rozdiel písmen (95 % CI): -0,4 (-3,8,3,0), ANCOVA]. Podiel pacientov, ktorí nestratili ≥15 písmen bol v oboch liečebných skupinách podobný (96,7 % v skupine s 2 týždňovou a 95,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou). Podiel pacientov, ktorí v 52. týždni získali ≥15 písmen, bol v 2-týždňovej skupine 32,5 % a 30,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou. Podiel pacientov, ktorí mali interval liečby predĺžený na 12 týždňov alebo viac, bol v skupine s 2-týždňovou úpravou 42,3 % a 49,6% v 4-týždňovej skupine. Okrem toho sa u 40,7 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou predĺžil interval liečby na 16 týždňov. Pri poslednej návšteve až do 52. týždňa malo 56,8 % pacientov v skupine s 2-týždňovou úpravou a 57,8 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou naplánovanú svoju ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac.

V druhom roku klinického skúšania sa účinnosť vo všeobecnosti zachovala až do, a vrátane posledného hodnotenia v 96. týždni a to s priemerným ziskom 7,6 písmen oproti východiskovému stavu v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 6,1 písmen u pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Podiel pacientov, u ktorých bol interval liečby predĺžený na 12 týždňov a dlhšie, bol 56,9 % v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 60,2 % v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Pri poslednej návšteve pred 96. týždňom malo 64,9 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 61,2 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne naplánovanú ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac. Počas druhého roku liečby dostali pacienti v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne v priemere 3,6 injekcií a pacienti v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne priemerne 3,7 injekcií. Počas 2 ročnej liečby dostali pacienti priemerne 10,4 injekcií.

Očné a systémové bezpečnostné profily boli podobné tým, ktoré boli pozorované v pilotných skúšaniach VIEW1 a VIEW2.

ARIES bolo 104-týždňové, multicentrické randomizované, otvorené, aktívne kontrolované klinické skúšanie u 269 pacientov s vlhkou formou VPDM bez predchádzajúcej liečby, zamerané na hodnotenie non-inferiority z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti liečby pri dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý začal po 3 po sebe podaných mesačných dávkach nasledovaných predĺžením na 2-mesačný liečebný interval v porovnaní s dávkovacím režimom “treat and extend” začatom po prvom roku liečby.

Klinické skúšanie ARIES taktiež skúmalo percento pacientov, ktorí na základe rozhodnutia skúšajúceho potrebovali častejšiu liečbu ako každých 8 týždňov. 62 z 269 pacientov dostalo najmenej raz v priebehu skúšania častejšie dávkovanie. Títo pacienti zostali v skúšaní a boli liečení podľa najlepšieho klinického posúdenia skúšajúceho, nedostávali však dávku častejšie ako každé 4 týždne a ich liečebné intervaly sa potom opäť mohli predĺžiť. Priemerný liečebný interval po rozhodnutí o častejšej liečbe bol 6,1 týždňa. BCVA v 104. týždni bola nižšia u pacientov, ktorí vyžadovali intenzívnejšiu liečbu najmenej raz v priebehu skúšania v porovnaní s pacientmi, ktorí ju nevyžadovali a priemerná zmena BCVA na konci skúšania v porovnaní s východiskovou hodnotou bola +2,3 ± 15,6 písmen. U pacientov liečených častejšie si 85,5 % udržalo vízus, t.j. stratilo menej ako 15 písmen a 19,4 % získalo 15 a viac písmen. Bezpečnostný profil pacientov liečených častejšie ako každých 8 týždňov bol porovnateľný s bezpečnostnými údajmi v skúšaniach VIEW 1 a VIEW 2.

Edém makuly v dôsledku CRVO

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, simulovanou injekciou kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s edémom makuly v dôsledku CRVO (COPERNICUS a GALILEO), kde sa u celkovo 358 liečených pacientov (217 s Eyleou) hodnotila účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 22 do 89 rokov s priemerným vekom 64 rokov. V CRVO klinických skúšaniach približne 52 % pacientov (112/2017) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 18 % (32/217) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V oboch klinických skúšaniach boli pacienti náhodne zaradení v pomere 3:2, buď do skupiny dostávajúcej 2 mg Eyley každé 4 týždne (2Q4), alebo do kontrolnej skupiny dostávajúcej simulované injekcie každé 4 týždne s celkovým počtom 6 injekcií.

Po 6 injekciách po sebe, užívaných raz za mesiac, pacienti dostávali liečbu iba v prípade, ak splnili vopred stanovené kritériá pre opätovnú liečbu s výnimkou pacientov v kontrolnej skupine v klinickom

skúšaní GALILEO, ktorým sa naďalej simulovalo podávanie injekcie (ponechanie v kontrolnej skupine) až do 52. týždňa. Od tohto časového bodu boli liečení všetci pacienti, ak splnili vopred stanovené kritériá.

V obidvoch klinických skúšaniach bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o najmenej 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Sekundárnym ukazovateľom účinnost bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech Eyley v oboch klinických skúšaniach. Maximálne zlepšenie ostrosti zraku bolo dosiahnuté v 3. mesiaci s následnou stabilizáciou zrakovej ostrosti a CRT až do 6. mesiaca. Štatisticky významný rozdiel sa zachoval do 52. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 3 a na obrázku 2.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v 24. týždni, 52. týždni a 76./100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF[C)]) v klinických skúšaniach COPERNICUS a GALILEO

Výsledky účinnosti	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 týždňov		**52 týždňov**		**100 týždňov**		**24 týždňov**		**52 týždňov**		**76 týždňov**	
	Eylea 2 mg Q4 (n=114)	**Komparátor (n=73)**	**Eylea 2 mg (n=114)**	**Komparátor[E)] (n=73)**	**Eylea[F)] 2 mg (n=114)**	**Komparátor[E,F)] (n=73)**	**Eylea 2 mg Q4 (n=103)**	**Komparátor (n=68)**	**Eylea 2 mg (n=103)**	**Komparátor (n=68)**	**Eylea[G)] 2 mg (n=103)**	**Komparátor[G)] (n=68)**
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vážený rozdiel[A,B)] (95 % IS) Hodnota p	44,8 % (33,0, 56,6) p <0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p=0,0006		26,7 % (13,1, 40,3) p=0,0003		38,3 % (24,4, 52,1) p <0,0001		27,9 % (13,0, 42,7) p=0,0004		28,0 % (13,3, 42,6) p=0,0004	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS[C)] skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Rozdiel v priemernej hodnote LS[A,C,D)] (95 % IS) Hodnota p	21,7 (17,4, 26,0) p <0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p <0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p <0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p <0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p <0,0001		7,6 (2,1, 13,1) p=0,0070	

A) Rozdiel je Eylea 2 mg Q4 týždne mínus komparátor

B) Rozdiel a interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Hénszelovho (CMH) testu upraveného pre danú oblasť (Amerika verzus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPERNICUS a Európa verzus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA (>20/200 a ≤20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopaty Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)
LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)
SD: Standard deviation (smerodajná odchýlka)
LS: Least square means derived from ANCOVA (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

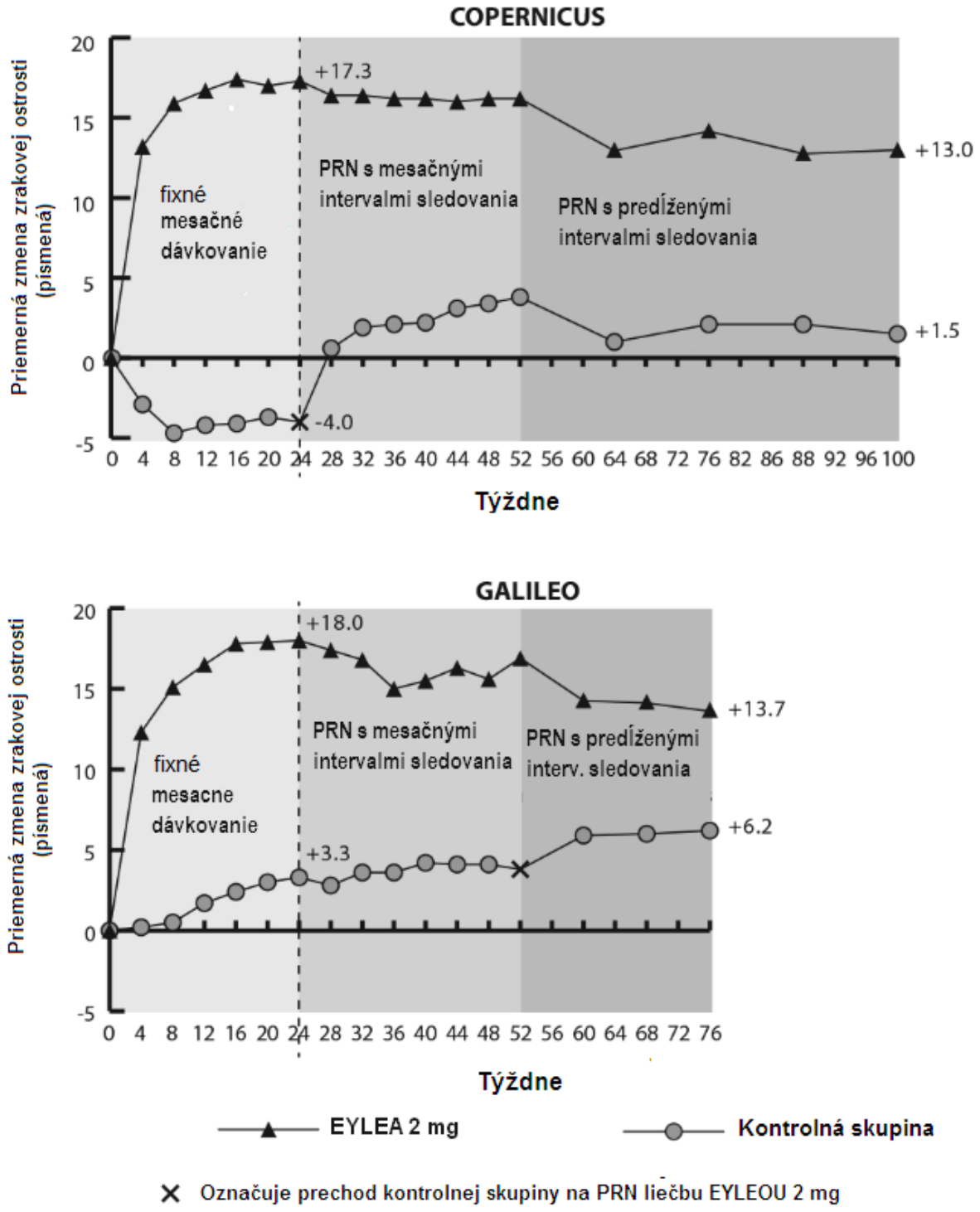
D) Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, oblasťou (Amerika verzus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPERNICUS a Európa verzus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA (>20/200 a ≤20/200) ako faktormi

E) V klinickom skúšaní COPERNICUS mohla kontrolná skupina pacientov dostávať Eyleu na báze podľa potreby každé 4 týždne počas 24. týždňa až 52. týždňa; pacienti chodili na prehliadky každé 4 týždne.

F) V klinickom skúšaní COPERNICUS pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s Eyleou 2 mg dostávali liek Eylea 2 mg *na báze* podľa potreby každé 4 týždne počínajúc od 52. týždňa do 96. týždňa; pacienti chodili na povinné štvrťročné prehliadky, ale v prípade potreby ich mohli absolvovať aj každé 4 týždne.

G) V klinickom skúšaní GALILEO dostávali pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s Eyleou 2 mg liek Eylea 2 mg na báze podľa potreby každých 8 týždňov počínajúc od 52. týždňa do 68. týždňa; pacienti chodili na povinné prehliadky každých 8 týždňov.

Obrázok 2: Priemerná zmena zrakovej ostrosti z východiskového stavu do 76/100. týždňa podľa liečebných skupín pre klinické skúšania COPERNICUS a GALILEO (celkový analyzovaný súbor)



V klinickom skúšaní GALILEO malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 86,4 % (n=89) pacientov v skupine s Eyleou a 79,4 % (n=54) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 91,8 % (n=89) pacientov v skupine s Eyleou a 85,5 % (n=47) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 76. týždňa, 84,3 % (n=75) pacientov v skupine s Eyleou a 84 % (n=42) pacientov v skupine so simulovanou injekciou.

V klinickom skúšaní COPERNICUS malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 67,5 % (n=77) pacientov v skupine s Eyleou a 68,5 % (n=50) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 87,4 % (n=90) pacientov v skupine s Eyleou a 58,6 % (n=34) pacientov v skupine

so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 100. týždňa, 76,8 % (n=76) pacientov v skupine s Eyleou a 78 % (n=39) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Pacientom zo skupiny so simulovanou injekciou bolo umožnené dostávať Eyleu od 24. týždňa.

Pozitívny účinok liečby Eyleou na zrakové funkcie vo východiskových podskupinách pacientov s perfúziou a bez perfúzie bol podobný. Účinky liečby v ostatných hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, trvanie CRVO) boli v každom klinickom skúšaní vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkovej populácii.

V kombinovanej analýze údajov z klinických skúšaní GALILEO a COPERNICUS preukázala Eylea klinicky významné zmeny vo vopred špecifikovaných sekundárnych ukazovateľoch účinnosti NEI VFQ-25 v porovnaní s východiskovým stavom. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaniach a zodpovedali získaniu 15 písmen s najlepšie korigovanou zrakovou ostrosťou (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Edém makuly v dôsledku BRVO

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s edémom makuly v dôsledku BRVO (VIBRANT), ktoré zahŕňalo oklúziu hemicentrálnej sietnicovej žily. Hodnotila sa účinnosť u 181 liečených pacientov (91 s Eyleou). Vekové rozpätie pacientov bolo od 42 do 94 rokov s priemerným vekom 65 rokov. V BRVO skúšaní malo približne 58 % (53/91) pacientov randomizovaných na liečbu Eyleou 65 rokov alebo viac a približne 23 % (21/91) malo 75 rokov alebo viac. V tomto skúšaní boli pacienti náhodne randomizovaní v pomere 1:1, buď im bola podávaná Eylea 2 mg každých 8 týždňov po 6 úvodných injekciách v mesačnom intervale alebo podstúpili na začiatku liečby laserovú fotokoaguláciu (kontrolná skupina liečená laserom). Pacienti zo skupiny liečenej laserom mohli, v prípade potreby, podstúpiť od 12. týždňa ďalšiu laserovú fotokoaguláciu (nazývanú ´záchranná laserová liečba´) s minimálnym intervalom 12 týždňov. Na základe vopred špecifikovaných kritérií sa mohla od 24. týždňa podávať pacientom zo skupiny liečenej laserom záchranná liečba Eyleou 2 mg, ktorá sa podávala 3 mesiace každé 4 týždne a následne každých 8 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bol podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o minimálne 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Skupina s Eyleou preukázala superioritu v porovnaní so skupinou liečenou laserom.

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, ktorá bola štatisticky významná v prospech Eyley. Zlepšenie vízu bolo rýchle a maximálne zlepšenie bolo dosiahnuté v 3. mesiaci so zachovaním účinku do 12. mesiaca.

Od začiatku 24. týždňa bola 67 pacientom zo skupiny liečenej laserom podávaná záchranná liečba Eyleou (skupina aktívny komparátor (laser)/Eylea 2 mg), čo viedlo k zlepšeniu zrakovej ostrosti o 5 písmen od 24. do 52. týždna.

Detailné výsledky z analýzy klinickho skúšania VIBRANT sú uvedené nižšie v tabuľke 4 a na obrázku 3.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v 24. týždni a 52. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinickom skúšaní VIBRANT

Výsledky účinnosti	**VIBRANT**			
	24 týždňov		**52 týždňov**	
	Eylea 2 mg Q4 (n=91)	**Aktívny komparátor (laser) (n=90)**	**Eylea 2 mg Q8 (n=91)[D)]**	**Aktívny komparátor (laser)/Eylea 2 mg[E)] (n=90)**
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vážený rozdiel[A,B)] (%) (95 % IS) Hodnota p	 26.6 % (13,0; 40,1) P=0,0003		 16,2 % (2,0; 30,5) p=0,0296	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Rozdiel v priemernej hodnote LS[A,C)] (95 % IS) Hodnota p	 10,5 (7,1; 14,0) p <0,0001		 5,2 (1,7; 8,7) p <0,0035[F)]	

A) Rozdiel je Eylea 2 mg Q4 týždne mínus komparátor (laser)

B) Rozdiel a 95 % interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Mantelovho-Hénszelovho testu upraveného pre danú oblasť (Severná Amerika verzus Japonsko) a východiskovou kategóriou BCVA (>20/200 a ≤20/200)

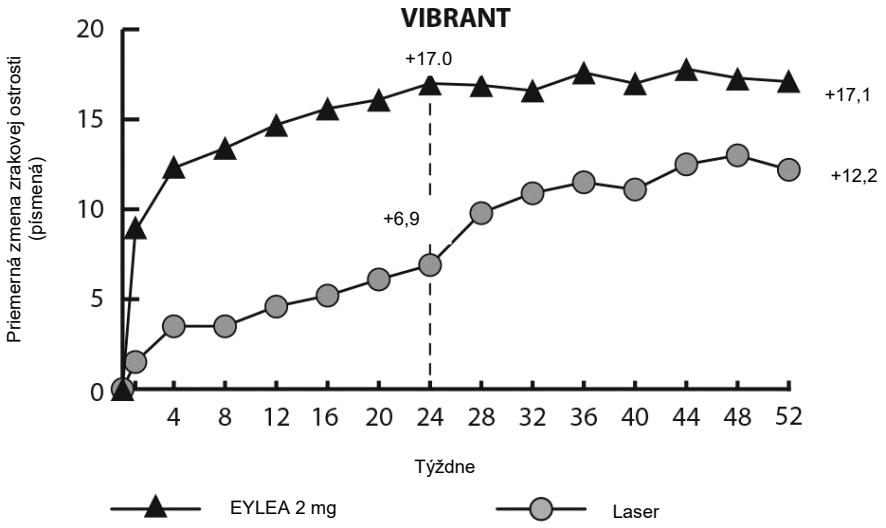
C) Rozdiel priemerných hodnôt a interval spoľahlivosti (95 % IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, východiskovou kategóriou BCVA (>20/200 a ≤20/200) a oblasťou (Amerika verzus Japonsko) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom

D) Od 24. týždňa liečby v skupne s Eyleou bol všetkým subjektom predĺžený interval zo 4 týždňov na 8 týždňov až do 48. týždňa.

E) Od 24 týždňa mohla skupina pacientov liečených laserom začať dostávať Eyleu, ak splnili aspoň jedno vopred dané kritérium spôsobilosti. Celkovo 67 subjektov z tejto skupiny dostávali záchrannú liečbu Eyleou. Fixný režim pre záchrannú liečbu Eyleou bol 3-krát Eylea 2 mg každé 4 týždne a následne injekcie každých 8 týždňov.

F) Nominálna hodnota p

Obrázok 3: Priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu, merané pomocou skóre ETDRS písmen v klinickom skúšaní VIBRANT



Na začiatku liečby bol podiel pacientov s perfúziou na Eyley 60 % a v skupine s laserom 68 %. V 24. týždni bol tento podiel 80 % a 67 %. V skupine s Eyleou sa podiel pacientov s perfúziou udržiaval až do 52. týždňa. V skupine s laserom, kde mohli pacienti od 24. týždňa začať dostávať záchrannú liečbu Eyleou, sa do 52. týždňa zvýšil podiel pacientov s perfúziou na 78 %.

Diabetický edém makuly

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s DEM (VIVID^{DME} a VISTA^{DME}). Z celkovo 862 pacientov bolo 576 pacientov liečených a bola u nich hodnotená účinnosť Eyley. Vekové rozpätie pacientov bolo od 23 do 87 rokov s priemerným vekom 63 rokov. V skúšaniach DEM približne 47 % pacientov (268/576) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 9 % (52/576) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Väčšina pacientov v oboch klinických skúšaniach mala diabetes typu II.
V obidvoch skúšaniach boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1:1:1 do 1 z 3 dávkovacích schém:
1) 2 mg Eyley podávané každých 8 týždňov po 5 úvodných mesačných injekčných podaniach (Eylea 2Q8),
2) 2 mg Eyley podávané každé 4 týždne (Eylea 2Q4) a
3) makulárna laserová fotokoagulácia (aktívny komparátor).

Od 24. týždňa pacienti spĺňajúci vopred stanovenú hranicu straty zraku mohli dostať ďalšiu liečbu: pacienti v skupine s Eyleou mohli podstúpiť laserovú liečbu a pacienti v kontrolnej skupine mohli dostávať Eyleu.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch klinických skúšaniach bola priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu a skupina Eylea 2Q8 aj Eylea 2Q4 preukázala štatistickú superioritu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Tento prínos sa zachoval do 100. týždňa.

Podrobné výsledky z analýzy klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázku 4 nižšie.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v 52. týždni a 100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinických skúšaniach VIVID[DME] a VISTA[DME]

Výsledky účinnosti	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 týždňov			**100 týždňov**			**52 týždňov**			**100 týždňov**		
	Eylea 2 mg Q8 [A] (n=135)	**Eylea 2 mg Q4 (n=136)**	**Aktívny komparátor (laser) (n=132)**	**Eylea 2 mg Q8 [A] (N=135)**	**Eylea 2 mg Q4 (N=136)**	**Aktívny komparátor (laser) (N=132)**	**Eylea 2 mg Q8 [A] (n=151)**	**Eylea 2 mg Q4 (n=154)**	**Aktívny komparátor (laser) (n=154)**	**Eylea 2 mg Q8 [A] (N=151)**	**Eylea 2 mg Q4 (N=154)**	**Aktívny komparátor (laser) (N=154)**
Priemerná zmena BCVA, merané podľa skóre ETDR[E] písmen oproti východiskovému stavu	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Rozdiel v priemernej hodnote LS[B,C,E] (97,5 % IS)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Upravený rozdiel[D,C,E] (97,5 % IS)	24 % (13,5; 34,9)	23 % (12,6; 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23 % (13,5; 33,1)	34 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

[A] Po začatí liečby piatimi mesačnými injekciami

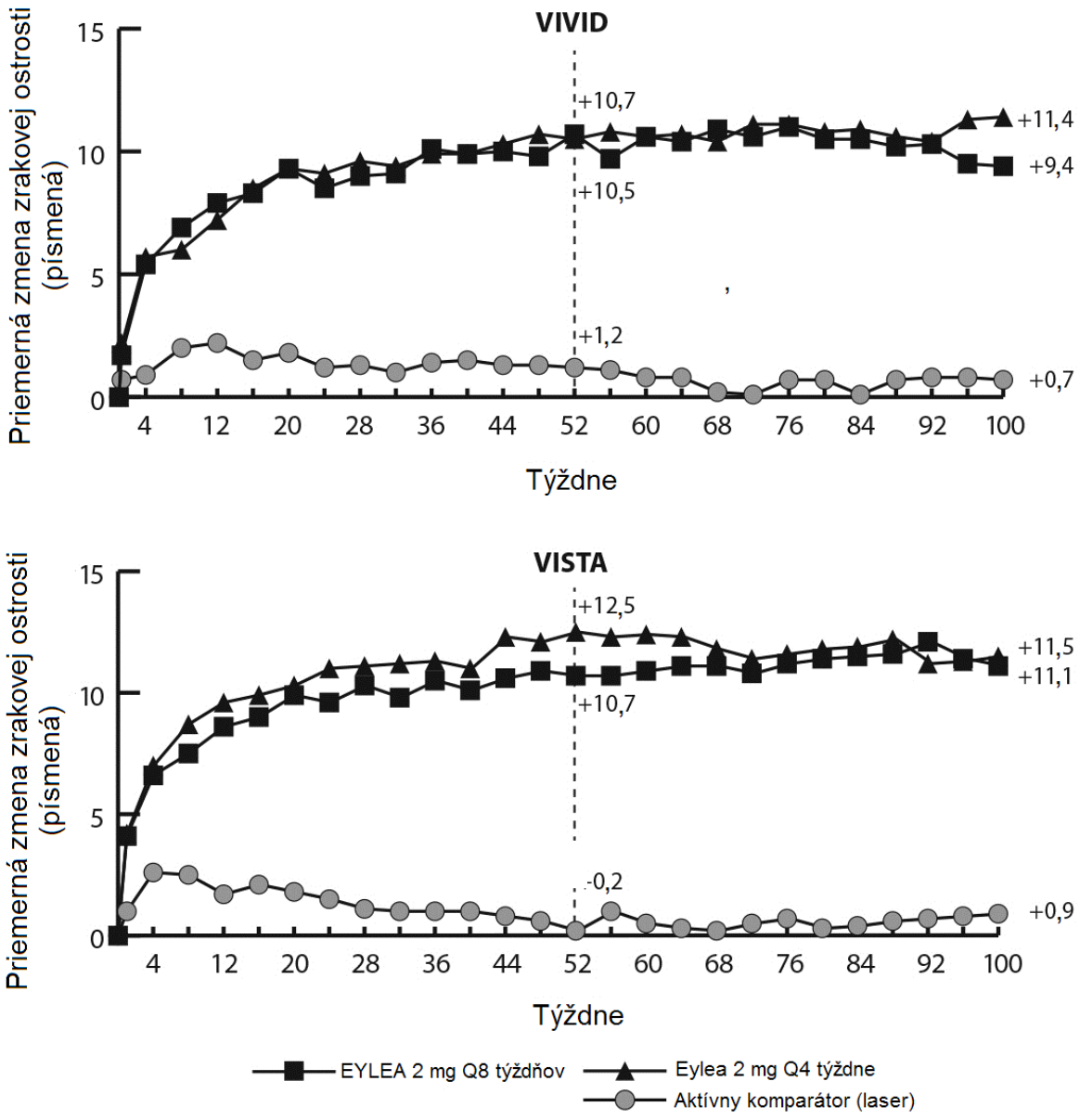
[B] Priemerná hodnota zistená metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s meraním východiskovej BCVA ako kovariančnou premennou a faktorom liečebnej skupiny. Okrem toho sa zahrnula oblasť (Európa/Austrália verzus Japonsko) ako faktor pre klinické skúšanie VIVID[DME] a IM a/alebo CVA v anamnéze ako faktor pre klinické skúšanie VISTA[DME].

[C] Rozdiel sa vypočíta ako skupina s Eyleou mínus skupina s aktívnym komparátorom (laser)

[D] Rozdiel s intervalom spoľahlivosti (IS) a štatistickým testom sa vypočíta pomocou Mantelovej-Haenszelovej váženej schémy upravenej podľa oblasti (Európa/Austrália verzus Japonsko) v prípade klinického skúšania VIVID[DME] a podľa IM alebo CVA v anamnéze v prípade klinického skúšania VISTA[DME]

[E] BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopaty Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)
LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)
LS: Least square means derived from ANCOVA (priemerné hodnoty vypočítané metódou najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA)
IS: Interval spoľahlivosti

Obrázok 4: Priemerná zmena BCVA podľa merania skóre ETDRS písmen od východiskového stavu do 100. týždňa v klinických skúšaniach VIVID^{DME} a VISTA^{DME}



Účinky liečby vo vyhodnotiteľných podskupinách (napríklad vek, pohlavie, rasa, východisková HbA1c, východisková zraková ostrosť, predchádzajúca liečba anti-VEGF) v každom klinickom skúšaní a v kombinovanej analýze boli vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkových populáciách.

V klinických skúšaniach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} dostávalo predchádzajúcu liečbu anti-VEGF 36 (9 %) resp. 197 (43 %) pacientov, v uvedenom poradí, s najmenej 3-mesačným obdobím bez liečby. Účinky liečby v podskupine pacientov, ktorí boli liečení nejakým inhibítorom VEGF, boli podobné účinkom liečby pozorovaným u pacientov, ktorí sa neliečili žiadnym inhibítorom VEGF.

Pacienti s bilaterálnym ochorením boli spôsobilí absolvovať anti-VEGF liečbu druhého oka, ak to lekár vyhodnotil ako potrebné. V klinickom skúšaní VISTA^{DME} dostávalo 217 (70,7 %) pacientov liečených Eyleou bilaterálne injekcie Eyley do 100. týždňa a v klinickom skúšaní VIVID^{DME} dostávalo 97 (35,8 %) pacientov liečených Eyleou nejakú inú anti-VEGF liečbu druhého oka.

Pri nezávislom komparatívnom skúšaní (DRCR.net protokol T) sa použil flexibilný dávkovací režim, kde sa liečba opakovala pri dosiahnutí stanovených kritérií vyšetrení OCT a zrakovej ostrosti. V skupine liečenej afliberceptom (n=224) viedol v 52. týždni tento liečebný režim k podaniu v priemere 9,2 injekcií, čo je podobné počtu dávok v skupine Eylea 2Q8 v VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, zatiaľ čo celková účinnosť v skupine liečenej afliberceptom v Protokole T bola porovnateľná so skupinou Eylea 2Q8 vo VIVID^{DME} a VISTA^{DME}. Pri priemernom zisku 13,3 písmen sa v Protokole T u 42 % pacientov pozoroval zisk viac ako 15 písmen v porovnaní s východiskovým stavom. Výsledky bezpečnosti preukázali, že celkový výskyt očných a neokulárnych nežiaducich udalostí (vrátane ATEs) bol porovnateľný vo všetkých liečebných skupinách v každom zo skúšaní a medzi skúšaniami.

V 100-týždňovom multicentrickom, randomizovanom, otvorenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní VIOLET sa u pacientov s DEM porovnávali tri rôzne dávkovacie režimy Eyley 2 mg na liečbu DEM po najmenej jednom roku liečby s fixnými intervalmi, kde sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovali dávky každé 2 mesiace. V klinickom skúšaní sa hodnotila noninferiorita Eyley 2 mg v dávkach podľa režimu *treat and extend* (podávanie a predlžovanie intervalov, (2T&E, kde sa intervaly medzi injekciami udržiavali minimálne na 8 týždňoch a postupne sa predlžovali na základe klinických a anatomických výsledkov)) a Eyley 2 mg v dávkach podľa potreby (2PRN, kde boli pacienti sledovaní každé 4 týždne a podľa potreby im bola podaná injekcia na základe klinických a anatomických výsledkov), v porovnaní s 2 mg Eyleou podávanou každých 8 týždňov (2Q8fix) v druhom a treťom roku liečby.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (zmena BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa) bol 0,5±6,7 písmen v skupine s 2T&E a 1,7±6,8 písmen v skupine s 2PRN v porovnaní s 0,4±6,7 písmenami v skupine s 2Q8fix, čím sa dosiahla štatistická noninferiorita ($p<0,0001$ pre obe porovnania; hranica noninferiority 4 písmená). Zmeny v BCVA od východiskovej hodnoty do 100. týždňa boli v súlade s výsledkami z 52. týždňa: -0,1±9,1 písmen v skupine 2T&E a 1,8±9,0 písmen v skupine 2PRN v porovnaní s 0,1±7,2 písmenami v skupine 2Q8fix. Priemerný počet injekcií za 100 týždňov bol 12,3 pre 2Q8fix, 10,0 pre 2T&E a 11,5 pre 2PRN.

Očné a systémové bezpečnostné profily vo všetkých 3 liečených skupinách boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v kľúčových klinických skúšaniach VIVID a VISTA.

V skupine 2T&E boli predlžovania a skracovania injekčných intervalov podľa uváženia skúšajúceho; v skúšaní sa odporúčali predlžovania intervalov o 2 týždne.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, simulovanou injekciou kontrolovanom klinickom skúšaní u predtým neliečených pacientov ázijského pôvodu s myopickou CNV. Celkovo sa liečilo a bolo vhodných na vyhodnotenie účinnosti 121 pacientov (90 s Eyleou). Vekové rozpätie pacientov bolo od 27 do 83 rokov s priemerným vekom 58 rokov. V skúšaniach myopickej CNV približne 36 % pacientov (33/91) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 10 % (9/91) bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:1 buď na intravitreálne podanie 2 mg Eyley alebo na podanie simulovanej injekcie, podanej jedenkrát na začiatku klinického skúšania, s ďalšími injekciami podávanými mesačne v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia do 24. týždňa, kedy sa vyhodnocoval primárny ukazovateľ. V 24. týždni bolo pacientom, ktorí boli najprv randomizovaní do skupiny so simulovanou injekciou, umožnené dostať prvú dávku Eyley. Potom pacienti z oboch skupín mohli dostať ďalšie injekcie v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech Eyley pre primárny cieľový ukazovateľ(zmena v BCVA) a potvrdzujúci sekundárny ukazovateľ účinnosti (pomer pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen v BCVA) v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Rozdiely pre oba ukazovatele sa zachovali do 48. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy klinického skúšania MYRROR sú uvedené nižšie v tabuľke 6 a na obrázku 5.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 24. týždni (primárna analýza) a v 48. týždni v klinickom skúšaní MYRROR (celkový analyzovaný súbor s LOCF[A)])

Výsledky účinnosti	**MYRROR**			
	24 týždňov		**48 týždňov**	
	Eylea 2mg[B)] (n=90)	**Simulovaná injekcia (n=31)**	**Eylea 2mg[C)] (n=90)**	**Simulovaná injekcia/ Eylea 2mg[D)] (n=31)**
Priemerná zmena v BCVA[B)] podľa meraní ETDR skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Rozdiel v priemernej hodnote LS [C,D,E)] (95% IS)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu	38,9 %	9,7%	50,0%	29,0 %
Vážený rozdiel [D,F)] (95% IS)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)
SD: Standard Deviation (smerodajná odchýlka)

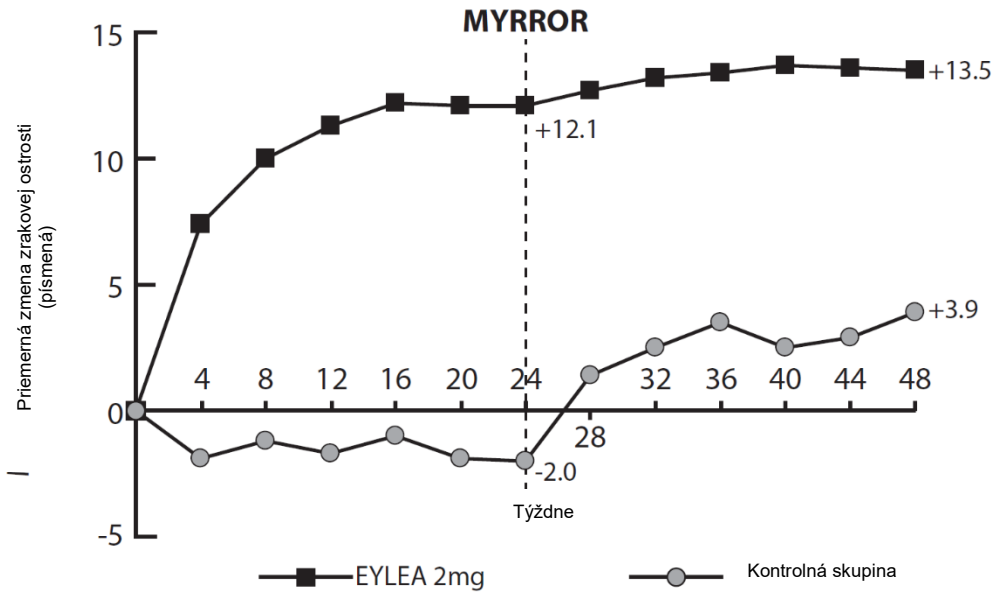
C) LS znamená: metóda najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA

D) IS: Interval spoľahlivosti

E) Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a 95 % IS na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou a krajinou (označenia krajiny) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom.

F) Rozdiel a 95 % IS sa vypočítajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho (CMH) testu upraveného pre danú krajinu (označenia krajiny)

Obrázok 5: Priemerná zmena zrakovej ostrosti od východiskovej hodnoty do 48. týždňa podľa liečebnej skupiny pre klinické skúšanie MYRROR (celkový analyzovaný súbor, LOCF)



Pediatrická populácia

Retinopatia u predčasne narodených detí (ROP)

Účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť Eyley 0,4 mg na liečbu ROP u predčasne narodených detí sa hodnotili na základe 6-mesačných údajov z multicentrického, randomizovaného, 2-ramenného, otvoreného klinického skúšania FIREFLEYE s paralelnými skupinami, ktoré bolo navrhnuté na vyhodnotenie Eyley 0,4 mg podávanej ako intravitreálna injekcia v porovnaní s laserovou fotokoagulačnou terapiou (laser). Pacienti, vhodní do klinického skúšania, mali predtým neliečenú ROP klasifikovanú podľa Medzinárodnej klasifikácie retinopatie predčasne narodených detí aspoň na jednom oku s jedným z nasledujúcich nálezov na sietnici:

- ROP zóna I štádium 1+, 2+, 3 alebo 3+, alebo
- ROP zóna II štádium 2+ alebo 3+, alebo
- AP-ROP (agresívna posteriórna ROP)

Vhodní pacienti mali maximálny gestačný vek pri narodení 32 týždňov alebo maximálnu pôrodnú hmotnosť 1 500 g. Pacienti vážili v deň liečby ≥800 g.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na intravitreálnu liečbu Eyleou 0,4 mg alebo laserovú terapiu. Všetkých 113 pacientov liečených na začiatku (Eylea 0,4 mg n=75; laser n=38) bolo hodnotených z hľadiska primárnej analýzy účinnosti.

Úspech liečby bol definovaný ako neprítomnosť aktívnej ROP a nepriaznivých štrukturálnych výsledkov v oboch očiach 24 týždňov po začatí liečby v klinickom skúšaní. Kritérium úspešnosti (neinferiorita liečby Eyleou 0,4 mg oproti konvenčnej laserovej terapii) nebolo štatisticky splnené, hoci úspešnosť liečby bola numericky mierne vyššia s Eyleou 0,4 mg (85,5 %) v porovnaní s laserom (82,1 %) po 24. týždni. Dostupné údaje od dojčiat vo veku 2 rokov v rozšírenom klinickom skúšaní FIREFLEYE NEXT (54 dojčiat: 36 v skupine Eylea 0,4 mg a 18 v skupine s laserom) však majú tendenciu potvrdiť dlhodobú účinnosť Eyley 0,4 mg.

Väčšina pacientov liečených Eyleou 0,4 mg dostala jednorazovú injekciu do každého oka (78,7 %) a boli liečení obojstranne (94,7 %). Ani jeden pacient nedostal viac ako 2 injekcie do jedného oka.

Tabuľka 7: Výsledky v 24. týždni (FIREFLEYE)

	Úspech liečby				
Liečba	Odhadovaná pravdepodobnosť odpovede[1]	90 % IS[2]	Porovnanie	Rozdiel v liečbach[1]	90 % IS[2, 3]
Eylea 0,4 mg (n=75)	85,5 %	(78,0 %, 91,3 %)	Eylea 0,4 mg *vs.* Laser	3,4 %	(-8 %, 16,2 %)
Laser (n=38)	82,1 %	(70,5 %, 90,8 %)			

Výsledky na základe Bayesovej analýzy s využitím neinformatívnych predbežných distribúcií.
[1] Medián posteriórnej distribúcie
[2] IS: Interval spoľahlivosti
[3] Kritérium úspechu: spodná hraničná hodnota 90 % IS nad -5 %

Počas 24 týždňov klinického skúšania prešiel nižší podiel pacientov v skupine s Eyleou 0,4 na inú liečebnú metódu z dôvodu nedostatočnej odpovede v porovnaní so skupinou s laserom (10,7 % verzus 13,2 %).
Nepriaznivé štrukturálne výsledky boli hlásené u podobného podielu pacientov v skupine s Eyleou 0,4 mg (6 pacientov, 8 %) v porovnaní s laserom (3 pacienti, 7,9 %).

Pediatrická populácia
Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s Eyleou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DEM a myopickú CNV (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). Okrem toho Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s Eyleou v nasledujúcich podskupinách pediatrickej populácie s ROP: donosení novorodenci, dojčatá, deti a dospievajúci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na dosiahnutie lokálnych účinkov v oku sa Eylea podáva priamo do sklovca.

Absorpcia/distribúcia
Aflibercept je po intravitreálnom podaní pomaly absorbovaný z oka do systémového obehu a v systémovom obehu je prevažne pozorovaný ako inaktívny, stabilný komplex s VEGF. Iba „voľný aflibercept“ je však schopný viazať endogénny VEGF.

Vo farmakokinetickej podštúdii so 6 pacientmi s neovaskulárnou vlhkou formou VPDM s častým odberom vzoriek boli v priebehu 1 až 3 dní po intravitreálnom podaní injekcie 2 mg maximálne plazmatické koncentrácie voľného afliberceptu (systémová C_{max}) nízke, so strednou hodnotou približne 0,02 mikrogramu/ml (rozsah od 0 do 0,054) a takmer u všetkých pacientov boli nedetekovateľné dva týždne po podaní. Aflibercept sa nekumuluje v plazme pri podávaní intravitreálne každé 4 týždne.

Stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu je približne 50 až 500-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na inhibíciu biologickej aktivity systémového VEGF o 50 % na modeloch zvierat, u ktorých sa pozorovali zmeny krvného tlaku po cirkulujúcich hladinách voľného afliberceptu dosahujúceho približne 10 mikrogramov/ml a vrátili sa na východiskovú hodnotu po poklese hladín pod približne 1 mikrogram/ml. Odhaduje sa, že po intravitreálnom podaní 2 mg pacientom je stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu viac ako 100-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na naviazanie maximálne polovice systémového VEGF

(2,91 mikrogramov/ml) v klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi. Preto nie sú pravdepodobné systémové farmakodynamické účinky, ako sú zmeny tlaku krvi.

Vo farmakokinetických podštúdiách u pacientov s CRVO, BRVO, DEM alebo s myopickou CNV boli priemerné hodnoty C_{max} voľného aflibercептu v plazme podobné, s hodnotami v rozsahu od 0,03 do 0,05 mikrogramu/ml a individuálne hodnoty neprekročili 0,14 mikrogramu/ml. Vo všeobecnosti v priebehu 1 týždňa po podaní injekcie klesali hladiny voľného aflibercептu v krvnej plazme pod hranicu alebo blízko spodnej hranice kvantifikácie; do 4 týždňov po podaní klesli koncentrácie pod detekčný limit u všetkých pacientov.

Eliminácia
Keďže Eylea je liek proteínového charakteru, nevykonali sa žiadne metabolické klinické skúšania.

Voľný aflibercept viaže VEGF za vzniku stabilného, inertného komplexu. Predpokladá sa, že tak ako iné veľké proteíny aj voľný i viazaný aflibercept sa budú rozkladať proteolytickým katabolizmom.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa s Eyleou nevykonali žiadne špeciálne klinické skúšania.

Farmakokinetická analýza pacientov v klinickom skúšaní VIEW2, v ktorej malo 40 % poruchu funkcie obličiek (24 % mierne, 15 % stredne ťažko a 1 % ťažko) neodhalila žiadne rozdiely v súvislosti s plazmatickými koncentráciami liečiva po intravitreálnom podávaní každé 4 alebo 8 týždňov.

Podobné výsledky sa pozorovali u pacientov s CRVO v klinickom skúšaní GALILEO, u pacientov s DEM v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u pacientov s myopickou CNV v klinickom skúšaní MYRROR.

Pediatrická populácia
Farmakokinetické vlastnosti aflibercептu sa hodnotili u predčasne narodených detí s ROP v dávke 0,4 mg aflibercептu (na každé oko). Po intravitreálnej injekcii boli koncentrácie voľného a viazaného aflibercептu vyššie ako koncentrácie pozorované u dospelých pacientov s vlhkou formou VPDM, ktorí dostávali 2 mg (do jedného oka), ale nižšie ako po *i.v.* podaní maximálnej tolerovanej dávky 1 mg/kg u dospelých pacientov. Priemerné koncentrácie voľného aflibercептu klesli na približne 0,13 mikrogramov/ml v 4 týždni po podaní dávky. Plazmatické koncentrácie voľného aflibercептu klesli na hodnoty pod hranicu alebo blízko spodnej hranice kvantifikácie v priebehu približne 8 týždňov. Priemerné koncentrácie upraveného viazaného aflibercептu sa zvýšili až na 1,34 mikrogramov/ml v 4. týždni a potom klesali.
Exploračná farmakokinetická/farmakodynamická analýza nepreukázala žiadny vzťah medzi systémovými koncentráciami aflibercептu a farmakodynamickými účinkami ako zmeny krvného tlaku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí po intravitreálnom podaní stanovenej klinickej dávky, čo poukazuje na malý význam pre klinické použitie.

Erózie a ulcerácie dýchacieho epitelu v nosových mušliach opíc liečených aflibercептom intravitreálne sa pozorovali pri vyšších systémových expozíciách, ako je maximálna expozícia u ľudí. Systémová expozícia na základe C_{max} a AUC voľného aflibercептu bola približne 200- respektíve 700-násobne vyššia (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Pri hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) 0,5 mg/oko u opíc bola systémová expozícia pre voľný aflibercept 42-respektíve 56-násobne vyššia (v uvedenom poradí) na základe C_{max} a AUC pri porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u dospelých pacientov a 2-násobne vyššia na základe C_{max} pri porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u predčasne narodených detí.

Na mutagénny alebo karcinogénny potenciál afliberceptu sa nerobili žiadne štúdie.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u gravidných králikov s intravenóznym (3 až 60 mg/kg) aj subkutánnym (0,1 až 1 mg/kg) podávaním bol preukázaný účinok afliberceptu na vnútromaternicový vývoj. Materská NOAEL bola pri dávke 3 mg/kg alebo 1 mg/kg, v uvedenom poradí. Vývojová NOAEL nebola zistená. Pri dávke 0,1 mg/kg boli systémové expozície na základe C_{max} a kumulatívnej hodnoty AUC voľného afliberceptu približne 17- respektíve 10-násobne vyššie (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Účinky na fertilitu samcov a samíc sa hodnotili ako časť 6-mesačnej štúdie na opiciach s intravenóznym podávaním afliberceptu v rozsahu dávok od 3 do 30 mg/kg. Pri všetkých hladinách dávok sa pozorovali chýbajúce alebo nepravidelné menštruácie, ktoré súviseli so zmenami hladín samičích pohlavných hormónov a zmeny morfológie a pohyblivosti spermií. Na základe C_{max} a AUC voľného afliberceptu pozorovaných pri intravenóznej dávke 3 mg/kg boli systémové expozície približne 4 900-násobne respektíve 1 500-násobne vyššie (v uvedenom poradí) než expozícia pozorovaná u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Všetky zmeny boli reverzibilné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 20 (E 432)
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH)
Heptahydrát monohydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH)
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorené blistrové balenie sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín. Po otvorení blistra dodržiavajte aseptické podmienky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Roztok v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I), ktorá je označená ryskou dávky, s piestovou zátkou (z elastomérovej gumy) a s nadstavcom so závitom („Luer lock“) s koncovým uzáverom (z elastomérovej gumy). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,09 ml. Veľkosť balenia 1 naplnená injekčná striekačka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnená injekčná striekačka je len na jednorazové použitie do jedného oka. Odobratie viacerých dávok z naplnenej injekčnej striekačky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie. Neotvárajte blister s naplnenou injekčnou striekačkou mimo čistej miestnosti na podávanie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg aflibercептu (čo zodpovedá 0,05 ml) pre dospelých pacientov a 0,4 mg aflibercептu (čo zodpovedá 0,01 ml) pre predčasne narodené deti. Pozri nasledujúce časti „Použitie u dospelej populácie“ a „Použitie u pediatrickej populácie“.

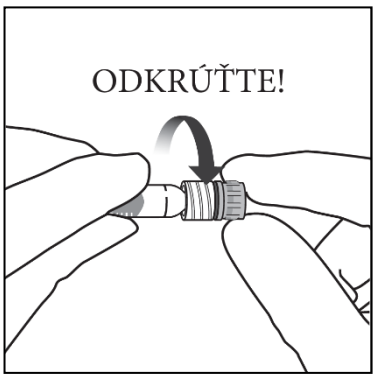
Injekčný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu zafarbenia alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade takýchto zistení liek zlikvidujte.

Na intravitreálne podanie injekcie sa má použiť injekčná ihla 30 G x ½ palca.

Pokyny na používanie naplnenej injekčnej striekačky:
<u>Použitie u pediatrickej populácie</u>
Pri príprave naplnenej injekčnej striekačky na podanie predčasne narodeným deťom postupujte podľa krokov 1 a 2 nižšie a potom sa riaďte návodom na použitie, ktorý je súčasťou balenia pediatrického dávkovača PICLEO.

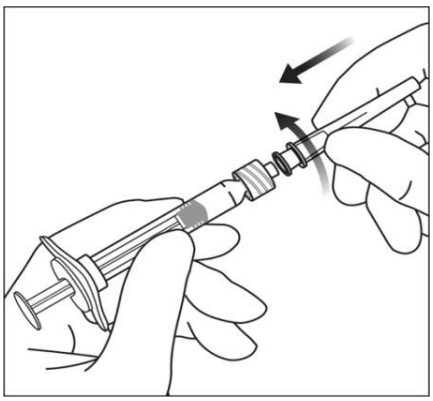
<u>Použitie u dospelej populácie</u>
Pri príprave naplnenej injekčnej striekačky na podanie dospelým postupujte podľa krokov nižšie.

1. Keď ste pripravený na podanie Eyley, otvorte škatuľku a vyberte sterilné blistrové balenie. Opatrne otvorte blistrové balenie, tak aby ste zabezpečili sterilitu jeho obsahu. Injekčnú striekačku položte na sterilný podnos, pokým sa pripravíte na kompletizáciu.
2. Použitím aseptického postupu vyberte injekčnú striekačku zo sterilného blistrového balenia.
3. Pri odstraňovaní uzáveru injekčnej striekačky držte injekčnú striekačku v jednej ruke, zatiaľ čo palcom a ukazovákom druhej ruky uchopíte uzáver injekčnej striekačky. Upozornenie: Uzáver injekčnej striekačky odkrúťte (uzáver neodlamujte).

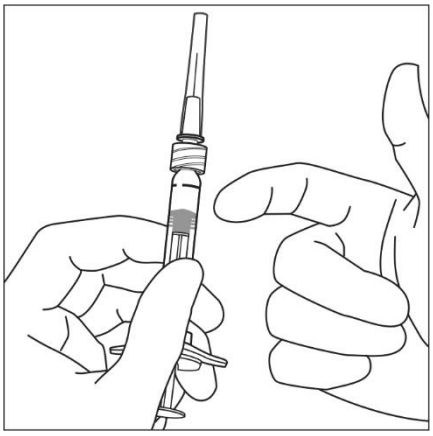


4. Nevyťahujte piest, aby sa zamedzilo strate sterility lieku.

5. Použitím aseptického postupu pootočením pevne nasaďte injekčnú ihlu na nadstavec so závitom („Luer lock“) na injekčnú striekačku.

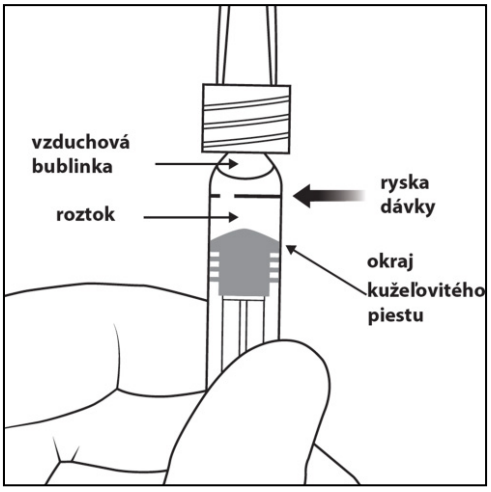


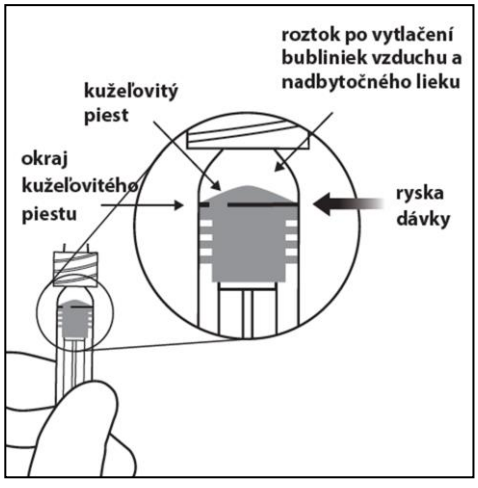
6. Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch.



7. Nadbytočný objem sa musí pred podaním zlikvidovať. **Na odstránenie všetkých bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj kužeľovitého piesta (nie špičku kužeľovitého piesta) s ryskou dávky na injekčnej striekačke** (čo zodpovedá 0,05 ml, t.j. 2 mg aflibercepta).

Poznámka:
Toto presné nastavenie piesta je veľmi dôležité, pretože jeho nesprávne umiestnenie môže viesť k podaniu väčšej alebo menšej dávky, ako je odporúčané.





8. Injekciu podávajte opatrne a za stáleho stláčania piesta. Akonáhle piest dosiahne dno injekčnej striekačky, netlačte na piest. **Nepodávajte žiadny zvyškový roztok, ktorý v injekčnej striekačke spozorujete.**

9. Naplnená injekčná striekačka je len na jednorazové použitie. Odobratie viacerých dávok z jednej naplnenej striekačky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/797/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. júl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Eylea 40 mg/ml, injekčný roztok v injekčnej liekovke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 40 mg aflibercептu*.

Jedna injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml, čo zodpovedá najmenej 4 mg aflibercептu. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml obsahujúcej 2 mg aflibercептu.

*Aflibercept, je fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1 a vytvorený rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO) K1.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20 (E 432).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry, bezfarebný až bledožltý, izo-osmotický roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eylea je indikovaná dospelým na liečbu

- neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného edémom makuly v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (oklúzia vetvy sietnicovej žily (BRVO, Branch Retinal Vein Occlusion) alebo oklúzia centrálnej sietnicovej žily (CRVO, Central Retinal Vein Occlusion) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného diabetickým edémom makuly (DEM) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Eylea je len na intravitreálne podanie.

Eyleu musí podávať iba kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií.

Dávkovanie

Vlhká forma VPDM

Odporúčaná dávka Eyley je 2 mg aflibercептu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Eyleou sa začína jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami. Liečebný interval sa potom predĺži na 2 mesiace.

Na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických výsledkov lekárom, možno liečebný interval zachovať na 2 mesiacoch alebo ho ešte viac predĺžiť použijúc režim „treat and extend“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly medzi injekciami predlžujú o 2 alebo 4 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky.

Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Medzi injekciami nie je potrebné monitorovanie. Na základe posúdenia lekárom byť môže plán monitorovacích návštev častejší ako plán návštev, kedy je podávaná injekcia.

Liečebný interval medzi injekciami dlhší ako 4 mesiace alebo kratší ako 4 týždne sa neskúmal (pozri časť 5.1).

Edém makuly v dôsledku BRVO alebo CRVO

Odporúčaná dávka Eyley je 2 mg aflibercepu, čo zodpovedá 0,05 ml.
Po úvodnej injekcii sa liek podáva raz mesačne. Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak zrakové a anatomické výsledky ukazujú, že pokračovanie liečby nie je pre pacienta prínosom, podávanie Eyley sa má prerušiť.

Liečba pokračuje mesačne, do dosiahnutia maximálnej možnej zrakovej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity ochorenia. Môže byť potrebné podať tri alebo viac injekcií v mesačnom intervale.

Liečba potom môže pokračovať v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami (treat and extend regimen) s postupne sa predlžujúcimi intervalmi liečby tak, aby sa udržali stabilné zrakové a anatomické výsledky. Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje na to, aby bolo možné určiť dĺžku intervalov. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Plán monitorovacích a liečebných návštev má určovať ošetrujúci lekár na základe individuálnej odpovede pacienta.

Sledovanie aktivity ochorenia môže zahŕňať klinické vyšetrenie, testovanie funkcie alebo použitie zobrazovacích techník (napr. optickej koherentnej tomografie alebo fluoresceínovej angiografie).

Diabetický edém makuly

Odporúčaná dávka Eyley je 2 mg aflibercepu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Eyleou sa začína jednou injekciou mesačne po dobu piatich po sebe nasledujúcich mesiacov, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace.

Na základe zrakových a/alebo anatomických výsledkov posúdených lekárom, možno liečebný interval udržiavať na 2 mesiacoch alebo môže byť individuálny, ako je to pri režime „treat and extend“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly liečby zvyčajne predlžujú o 2 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky. K dispozícii sú obmedzené údaje o liečebných intervaloch dlhších ako 4 mesiace. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť. Liečebné intervaly kratšie ako 4 týždne sa neskúmali (pozri časť 5.1).

Plán monitorovacích návštev má preto určovať ošetrujúci lekár.

Ak zrakové a anatomické výsledky naznačujú, že pokračujúca liečba neprináša pacientovi prospech, liečba Eyleou sa má ukončiť.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Odporúčaná dávka Eyley je jednorazová intravitreálna injekcia 2 mg aflibercepu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Ďalšie dávky možno podať, ak zrakové a/alebo anatomické výsledky ukazujú, že ochorenie pretrváva. Návrat stavu sa má liečiť ako nový prejav ochorenia.

Plán monitorovacích návštev určí ošetrujúci lekár.

Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek
Žiadne špecifické klinické skúšania s Eyleou sa nevykonali u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek.

Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky Eyley u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti
Nie sú potrebné žiadne zvláštne opatrenia. K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s použitím u pacientov s DEM starších ako 75 rokov.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa u detí a dospievajúcich neskúmala. U detí a dospievajúcich neexistuje relevantné použitie Eyley v indikáciách na vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DEM a myopickú CNV.

Spôsob podávania

Intravitreálne podanie injekcií musí vykonať, v súlade s lekárskymi štandardmi a platnými postupmi, kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií. Vo všeobecnosti sa musí zabezpečiť adekvátna anestézia a asepsa, vrátane podania širokospektrálneho lokálneho mikrobicídneho prípravku (napr. jódovaný povidón sa nanáša na kožu okolo oka, očné viečko a povrch oka). Odporúča sa chirurgická dezinfekcia rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného spekula očného viečka (alebo náhrady).

Injekčná ihla sa zavádza 3,5-4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhýba sa horizontálnemu poludníku a smeruje do centra očnej gule. Potom sa aplikuje objem injekcie 0,05 ml; pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére.

Okamžite po intravitreálnom podaní injekcie by mali byť pacienti monitorovaní kvôli zvýšeniu vnútroočného tlaku. Primeraný monitoring má pozostávať z kontroly perfúzie terča zrakového nervu alebo tonometrie. Ak je to potrebné, majú byť k dispozícii sterilné nástroje na paracentézu.

Po intravitreálnom podaní injekcie majú byť pacienti poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek symptómy nasvedčujúce endoftalmitíde (napr. bolesť oka, sčervenanie oka, fotofóbia, rozmazané videnie).

Každá injekčná liekovka sa má použiť len na liečbu jedného oka. Odobratie viacerých dávok z jednej injekčnej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml injekčného roztoku). Extrahovateľný objem injekčnej liekovky je množstvo, ktoré možno z injekčnej liekovky vytiahnuť ale nesmie sa použiť celé. Pre Eyleu injekčné liekovky je extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml. **Pred podaním odporúčanej dávky sa musí prebytočný objem odstrániť** (pozri časť 6.6).

Pri aplikácií celého objemu injekčnej liekovky môže dôjsť k predávkovaniu. Na odstránenie vzduchových bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest tak, aby sa okraj plochého piesta zarovnal s ryskou, ktorá označuje 0,05 ml na injekčnej striekačke (čo zodpovedá 0,05 ml, t.j.2 mg afliberceptu (pozri časť 4.9 a 6.6).

Po podaní injekcie sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo aflibercept alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Aktívna alebo suspektná očná alebo periokulárna infekcia.
Aktívny závažný vnútroočný zápal.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie spojené s podaním intravitreálnych injekcií

Podanie intravitreálnych injekcií, vrátane injekcií Eyley, sa spájajú s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhegmatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podávaní Eyley sa musia vždy používať primerané aseptické injekčné postupy. Okrem toho počas týždňa po podaní injekcie má byť pacient sledovaný , čo umožní včasnú liečbu v prípade infekcie. Pacienti majú byť poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek prejavy nasvedčujúce endoftalmitíde alebo ktorejkoľvek príhode uvedenej vyššie.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Pred podaním sa musí prebytočný objem odstrániť (pozri časti 4.2 a 6.6).
V priebehu 60 minút po podaní intravitreálnej injekcie, vrátane injekcií Eyley, sa pozorovali zvýšenia vnútroočného tlaku (pozri časť 4.8). Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s nedostatočne kontrolovaným glaukómom (nepodávajte Eyleu pokým je vnútroočný tlak ≥30 mmHg). Vo všetkých prípadoch sa preto musí monitorovať a primerane manažovať vnútroočný tlak aj perfúzia terča zrakového nervu.

Imunogenita

Eylea je terapeutický proteín, preto je možná imunogenita s Eyleou (pozri časť 4.8).
Pacienti majú byť poučení, aby hlásili akékoľvek znaky alebo symptómy nasvedčujúce vnútroočnému zápalu, napríklad bolesť, fotofóbiu alebo začervenanie, ktoré môžu byť klinickým príznakom hypersenzitivity.

Systémové účinky

Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF sa hlásili systémové nežiaduce udalosti, vrátane mimoočného krvácania a arteriálnych tromboembolických príhod, a existuje teoretické riziko, že môžu súvisieť s inhibíciou VEGF. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonali cievnu

mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo infarkt myokardu, sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DEM alebo myopickej CNV. Pri liečbe takýchto pacientov sa má postupovať s opatrnosťou.

Iné

Tak ako pri iných intravitreálnych liečbach s anti-VEGF sa na liečbu vekom podmienenej degenerácie makuly, CRVO, BRVO, DEM a myopickej CNV vzťahuje tiež nasledovné:

- Bezpečnosť a účinnosť liečby Eyleou pri súčasnom podaní do oboch očí sa systematicky neskúmali (pozri časť 5.1). Pri liečbe oboch očí v rovnakom čase môže dôjsť k zvýšenej systémovej expozícii, čo by mohlo zvýšiť riziko systémových nežiaducich udalostí.
- Súčasné použitie iných anti-VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor).
  Nie sú k dispozícii údaje o súčasnom používaní Eyley s inými anti-VEGF liekmi (systémovými alebo okulárnymi).
- Rizikové faktory spojené so vznikom trhliny v pigmentovom epiteli sietnice po liečbe anti-VEGF pri vlhkej forme VPDM zahŕňajú rozsiahle a/alebo vysoké odlúpenie pigmentového epitelu sietnice. Pri začatí liečby Eyleou je potrebná opatrnosť u pacientov s týmito rizikovými faktormi trhlín v pigmentovom epiteli sietnice.
- Liečba sa má ukončiť u pacientov s regmatogénnym odlúpením sietnice alebo makulárnymi dierami 3. alebo 4. stupňa.
- V prípade diery sietnice sa má dávkovanie prerušiť a liečba sa nemá opäť začať, kým sa sietnica dostatočne nezahojí.
- Dávka sa nemá podať a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako počas najbližšej plánovanej návštevy v prípade:
  - poklesu najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) o ≥30 písmen v porovnaní s posledným stanovením zrakovej ostrosti,
  - subretinálneho krvácania postihujúceho stred foveálnej oblasti, alebo ak rozsah krvácania je ≥50 % celkovej plochy lézie.
- Dávka sa nemá podať 28 dní pred plánovaným intraokulárnym chirurgickým zákrokom a 28 dní po vykonaní intraokulárneho chirurgického zákroku.
- Eylea sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii aflibercepu (pozri časť 4.6).
- S liečbou pacientov s ischemickou chronickou CRVO a BRVO sú obmedzené skúsenosti. Liečba sa neodporúča u pacientov s klinickými znakmi nevratnej ischemickej straty zrakovej funkcie.

Populácie, pre ktoré sú k dispozícii iba obmedzené údaje

U pacientov s DEM spôsobeným diabetom typu I alebo u diabetických pacientov s HbA1c nad 12 % alebo s proliferatívnou diabetickou retinopatiou sú k dispozícii len obmedzené skúsenosti s liečbou. Eylea sa neskúmala u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami ani u pacientov s inými súbežnými očnými ochoreniami, ako je napríklad odlúpenie sietnice alebo makulárna diera. Tiež nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou Eyleou u diabetických pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. Tento nedostatok informácií má zvážiť lekár pri ošetrovaní takýchto pacientov.

Pre myopickú CNV nie sú žiadne skúsenosti s Eyleou v liečbe pacientov iného, ako ázijského pôvodu, taktiež pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV ako aj pacientov s extrafoveálnymi léziami.

Informácia o pomocných látkach
Tento liek obsahuje
- menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka

- 0,015 mg polysorbátu 20 v každej 0,05 ml dávke čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné klinické skúšania.

Prídavné použitie fotodynamickej liečby (PDT) verteporfínom a Eyley sa neskúmalo, preto sa bezpečnostný profil nestanovil.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú dispozícii žiadne údaje o použití afliberceptu u gravidných žien.
Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3).

Aj keď je systémová expozícia po podaní do oka veľmi nízka, Eylea sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov u ľudí sa aflibercept môže v nízkych hladinách vylučovať do materského mlieka. Aflibercept je veľká molekula proteínu a očakáva sa, že množstvo lieku, ktoré dojča absorbuje bude minimálne. Účinky afliberceptu na dojčeného novorodenca/dojča nie sú známe.

Ako preventívne opatrenie sa počas používania Eyley neodporúča dojčiť.

Fertilita

Výsledky zo štúdií na zvieratách s vysokou systémovou expozíciou naznačujú, že aflibercept môže narušiť fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Takéto účinky sa neočakávajú po očnom podaní s veľmi nízkou systémovou expozíciou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Injekcia Eyley má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, vzhľadom k možným dočasným poruchám videnia súvisiacich s aplikáciou injekcie alebo očným vyšetrením. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým sa ich zrakové funkcie dostatočne nezlepšia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Populáciu na vyhodnotenie bezpečnosti tvorilo spolu 3 102 pacientov z ôsmich klinických skúšaní fázy III. Z nich bolo 2 501 liečených odporúčanou dávkou 2 mg.

Závažné očné nežiaduce reakcie v skúmanom oku súvisiace s podaním injekcie sa vyskytli pri menej ako 1 z 1 900 intravitreálnych injekčných podaní Eyley a zahŕňali slepotu, endoftalmitídu, odlúpenie sietnice, traumatickú kataraktu, kataraktu, krvácanie do sklovca, odlúčenie sklovca a zvýšený vnútroočný tlak (pozri časť 4.4).

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami (u minimálne 5 % pacientov liečených Eyleou) boli spojovkové krvácanie (25 %), retinálne krvácanie (11 %), znížená zraková ostrosť (11 %), bolesť oka (10 %), katarakta (8 %), zvýšený vnútroočný tlak (8 %), odlúčenie sklovca (7 %) a zákaly sklovca (7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie popísané údaje bezpečnosti zahŕňajú všetky nežiaduce reakcie z ôsmich klinických skúšaní fázy III v indikáciách vlhkej formy VPDM, CRVO, BRVO, DEM a myopickej CNV pravdepodobne súvisiace s podaním injekcie alebo liekom samotným.
Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánového systému a frekvencie pomocou nasledovnej konvencie:
veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (□1/10 000 až <1/1 000), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce liekové reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Všetky nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov v klinických skúšaniach fázy III (súhrnné údaje z klinických skúšaní fázy III pre indikácie vlhkej formy VPDM, CRVO, BRVO, DEM a myopickej CNV) alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánového systému	**Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia**
Poruchy imunitného systému	Menej časté	precitlivenosť***
Poruchy oka	Veľmi časté	znížená zraková ostrosť, retinálne krvácanie, spojovkové krvácanie, bolesť oka
	Časté	trhlina v pigmentovom epiteli sietnice*, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, degenerácia sietnice, krvácanie do sklovca, katarakta, kortikálna katarakta, nukleárna katarakta, subkapsulárna katarakta, erózia rohovky, abrázia rohovky, zvýšený vnútroočný tlak, rozmazané videnie, zákaly sklovca, odlúčenie sklovca, bolesť v mieste podania injekcie, pocit cudzieho telesa v očiach, zvýšené slzenie, opuch očného viečka, krvácanie v mieste podania injekcie, bodkovitá keratitída, hyperémia spojoviek, okulárna hyperémia
	Menej časté	endoftalmitída**, odlúpenie sietnice, trhlina sietnice, iritída, uveitída, iridocyklitída, lentikulárne opacity, porušenie epitelu rohovky, podráždenie v mieste podania injekcie, abnormálne pocity v oku, podráždenie očného viečka, zápal prednej očnej komory, opuch rohovky
	Zriedkavé	slepota, traumatická katarakta, vitritída, hypopyon
	Neznáme	skleritída****

* Stavy známe ako súvisiace s vlhkou formou VPDM. Pozorované iba v klinických skúšaniach vlhkej formy VPDM.
** Endoftalmitída s pozitívnou a negatívnou kultiváciou.
*** Počas sledovania po uvedení lieku na trh, hlásenia precitlivenosti zahŕňajúce vyrážku, svrbenie, žihľavku a ojedinelé prípady závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.
**** Z hlásení po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúšaniach fázy III pri vlhkej forme VPDM sa u pacientov užívajúcich antitrombotické látky vyskytla zvýšená incidencia spojovkového krvácania. Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a Eyleou.

Arteriálne trombembolické príhody (ATEs) sú nežiaduce príhody potenciálne súvisiace so systémovou inhibíciou VEGF. Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF existuje teoretické riziko arteriálnych trombembolických príhod, vrátane mozgovej príhody a infarktu myokardu.

V klinických skúšaniach s Eyleou bola u pacientov s VPDM, DEM, RVO a myopickou CNV pozorovaná nízka miera výskytu arteriálnych trombembolických príhod. Ani v jednej indikácii nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel medzi skupinami liečenými afliberceptom a príslušnými porovnávacími skupinami.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Eylei existuje možnosť imunogenity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaniach sa použili dávky až do 4 mg v mesačných intervaloch a vyskytli sa ojedinelé prípady predávkovaní s 8 mg.

Predávkovanie zvýšeným objemom injekcie môže zvýšiť vnútroočný tlak. Preto sa má v prípade predávkovania monitorovať vnútroočný tlak a ak to považuje ošetrujúci lekár za nevyhnutné, má sa začať primeraná liečba (pozri časť 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká/antineovaskularizačné liečivá
ATC kód: S01LA05

Aflibercept je rekombinantný fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1.

Aflibercept je tvorený rekombinantnou DNA technológiou v K1 bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Aflibercept pôsobí ako solubilný náhradný receptor, ktorý viaže VEGF-A a PlGF s vyššou afinitou ako ich prirodzené receptory, a tým môže inhibovať väzbovosť a aktiváciu týchto analogických VEGF receptorov.

Mechanizmus účinku

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor-A (VEGF-A) a placentárny rastový faktor (PlGF) sú členmi rodiny angiogénnych faktorov VEGF, ktoré môžu pôsobiť ako silné mitogénne, chemotaktické faktory a faktory vaskulárnej permeability endotelových buniek. VEGF pôsobí prostredníctvom dvoch receptorov tyrozínkináz; VEGFR-1 a VEGFR-2 prítomných na povrchu endotelových buniek. PlGF sa viaže iba na VEGFR-1, ktorý je prítomný aj na povrchu leukocytov. Nadmerná aktivácia týchto

receptorov sprostredkovaná VEGF-A môže mať za následok patologickú neovaskularizáciu a nadmernú vaskulárnu permeabilitu. PlGF môže spolupôsobiť s VEGF-A v týchto procesoch, a tiež je známe, že podporuje infiltráciu leukocytmi a vaskulárny zápal.

Farmakodynamické účinky

Vlhká forma VPDM

Vlhká vekom podmienená degenerácia makuly sa prejavuje patologickou choroidálnou neovaskularizáciou (CNV). Presakovanie krvi a tekutiny z CNV môže spôsobiť zhrubnutie sietnice alebo opuch a/alebo krvácanie pod sietnicu/do sietnice, čo vedie k strate zrakovej ostrosti.

U pacientov liečených Eyleou (jednou injekciou mesačne tri po sebe nasledujúce mesiace, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace) sa krátko po začatí liečby znížila hrúbka strednej časti sietnice [CRT] a znížila sa priemerná veľkosť ložiska CNV, čo je v súlade s výsledkami pozorovanými po liečbe 0,5 mg ranibizumabom mesačne.

V klinickom skúšaní VIEW1 bolo v 52. týždni priemerné zníženie CRT pri optickej koherentnej tomografii (OCT) (-130 mikrometrov v skupine Eylea 2 mg každé dva mesiace a -129 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). V klinickom skúšaní VIEW2 tiež v 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT (-149 mikrometrov v skupine Eylea 2 mg každé dva mesiace a -139 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). Redukcia veľkosti CNV a zníženie CRT sa vo všeobecnosti zachovali v druhom roku klinických skúšaní.

Klinické skúšanie ALTAIR sa vykonalo u predtým neliečených japonských pacientov s VPDM, s podobnými výsledkami ako pri klinickom skúšaní VIEW, s úvodným podaním 3 injekcií Eyley 2 mg každý mesiac, nasledované jednou injekciou po 2 mesiacoch, po ktorej nasledovala liečba v režime „treat and extend“ s variabilnými liečebnými intervalmi (2-týždňové alebo 4-týždňové) až do maximálne 16-týždňového intervalu podľa vopred stanovených kritérií. V 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT -134,4 mikrometrov pre skupinu s 2-týždňovými intervalmi a -126,1 mikrometrov pre skupinu so 4-týždňovými intervalmi. Podiel pacientov bez tekutiny pri OCT bol v 52. týždni 68,3 % v skupine s dvojtýždňovými intervalmi a 69,1 % v skupine s 4-týždňovými intervalmi. V druhom roku klinického skúšania ALTAIR sa zníženie CRT vo všeobecnosti zachovalo v oboch liečebných ramenách.

ARIES bolo klinické skúšanie navrhnuté na preskúmanie non-inferiority Eyley 2 mg v dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý sa začal okamžite po podaní 3 úvodných injekcií podávaných mesačne a jednej ďalšej injekcie po 2 mesiacoch v porovnaní s dávkovacím režimom “treat and extend” začatompo jednom roku liečby. U pacientov, ktorí najmenej jedenkrát počas trvania skúšania potrebovali častejšie dávkovanie ako každých 8 týždňov, zostala CRT vyššia, ale priemerné zníženie CRT od východiskovej hodnoty po hodnotu v 104. týždni bolo -160,4 mikrometrov, podobne ako u pacientov liečených každých 8 týždňov, alebo pri menej častých intervaloch.

Edém makuly v dôsledku CRVO a BRVO

Pri CRVO a BRVO dochádza k ischémii sietnice, čo je signálom pre uvoľňovanie VEGF, ktoré následne destabilizuje tesné spojenia a vyvoláva proliferáciu endotelových buniek. Zvýšená tvorba VEGF je spojená s narušením hematoretinálnej bariéry, zvýšením cievnej priepustnosti, edémom sietnice a komplikáciami spojenými s neovaskularizáciou.

U pacientov liečených šiestimi po sebe nasledujúcimi injekciami Eyley 2 mg v mesačnom intervale bola pozorovaná konzistentná, rýchla a robustná morfologická odpoveď (merané ako zlepšenie priemernej hodnoty CRT). V 24. týždni bolo zníženie CRT štatisticky významne väčšie v porovnaní s kontrolou vo všetkých troch skúšaniach (COPERNICUS s CRVO: -457 vs. -145 mikrometrov; GALILEO s CRVO: -449 vs. -169 mikrometrov, VIBRANT s BRVO: -280 vs. -128 mikrometrov).

Zníženie hodnoty v porovnaní s východiskovými hodnotami CRT sa zachovalo do konca každého skúšania, COPERNICUS v 100. týždni skúšania, GALILEO v 76. týždni skúšania a VIBRANT v 52. týždni skúšania.

Diabetický edém makuly

Diabetický edém makuly je dôsledok diabetickej retinopatie a je charakterizovaný zvýšenou vazopermeabilitou a poškodením sietnicových kapilár, čo môže spôsobiť stratu zrakovej ostrosti.

U pacientov liečených Eyleou, z ktorých väčšina mala diagnostikovaný diabetes typu II, sa skoro po začatí liečby pozorovala rýchla a výrazná morfologická odpoveď (CRT, DRSS skóre).

V klinických skúšaniach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} boli v 52. týždni skúšaní pozorované štatisticky významne väčšie priemerné zníženia hodnôt CRT v porovnaní s východiskovými hodnotami v skupine s Eyleou ako v kontrolnej skupine s laserom, -192,4 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -183,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s Eyleou 2Q8 a -66,2 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -73,3 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine. V 100. týždni sa tieto zníženia hodnôt udržiavali na úrovni -195,8 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -191,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s Eyleou 2Q8 a -85,7 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -83,9 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine.

V klinických skúšaniach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sa vyhodnocovalo vopred určeným spôsobom zlepšenie DRSS o ≥2 kroky. DRSS skóre bolo možné vyhodnotiť u 73,7 % pacientov v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u 98,3 % pacientov v klinickom skúšaní VISTA^{DME}. V 52. týždni došlo u 27,7 % a 29,1 % pacientov v skupinách s Eyleou 2Q8 a u 7,5 % a 14,3 % pacientov v kontrolných skupinách k zlepšeniu DRSS o ≥2 kroky. V 100. týždni dosahovali príslušné percentuálne podiely 32,6 % a 37,1 % v skupinách s Eyleou 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolných skupinách.

Klinické skúšanie VIOLET porovnávalo tri rôzne dávkovacie režimy Eylea 2 mg na liečbu DEM po najmenej jednom roku liečby v pevne stanovených intervaloch, kedy sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovalo dávkovanie každé 2 mesiace. V 52. a 100. týždni skúšania, t. j. v druhom a treťom roku liečby, boli priemerné zmeny v CRT klinicky podobné pri režimoch *treat and extend* (2T&E), *pro re nata* (2PRN) a fixnom 2Q8, v uvedenom poradí, -2,1, 2,2 a -18,8 mikrometrov v 52. týždni a 2,3, -13,9 a -15,5 mikrometrov v 100. týždni.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii (myopická CNV) je častou príčinou straty zraku u dospelých s patologickou krátkozrakosťou. Rozvíja sa ako mechanizmus hojenia rany spôsobenej prasknutím Bruchovej membrány a predstavuje udalosť, ktorá najviac ohrozuje zrak pri patologickej krátkozrakosti.

U pacientov liečených Eyleou v klinickom skúšaní MYRROR (jedna injekcia na začiatku liečby, s ďalšími injekciami podanými v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia), sa skoro po začatí liečby znížila CRT v prospech Eyley v 24. týždni (-79 mikrometrov pre liečebnú skupinu s Eyleou 2 mg a -4 mikrometre pre kontrolnú skupinu), ktoré pretrvávali aj počas 48. týždňa Navyše sa znížila priemerná veľkosť CNV lézie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vlhká forma VPDM

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s vlhkou vekom podmienenou degeneráciou makuly (VIEW1 a VIEW2), kde sa u celkovo 2 412 liečených pacientov (1 817 s Eyleou) hodnotila účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 49 do 99 rokov s priemerným vekom 76 rokov. V týchto klinických skúšaniach približne 89 % pacientov (1 616/1 817) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne

63 % (1 139/1 817) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V každom klinickom skúšaní boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1:1:1:1 do 1 zo 4 dávkovacích schém:

1) 2 mg Eyley sa podávali každých 8 týždňov po 3 úvodných mesačných dávkach (Eylea 2Q8);
2) 2 mg Eyley sa podávali každé 4 týždne (Eylea 2Q4);
3) 0,5 mg Eyley sa podávalo každé 4 týždne (Eylea 0.5Q4); a
4) 0,5 mg ranibizumabu sa podávalo každé 4 týždne (ranibizumab 0.5Q4).

V druhom roku klinických skúšaní dostávali pacienti dávku podľa úvodnej randomizácie, no v modifikovanej dávkovacej schéme podľa vyhodnotenia zrakových a anatomických výsledkov, s protokolom definovaným maximálnym dávkovacím intervalom 12 týždňov.

V obidvoch klinických skúšaniach bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov liečených podľa protokolu, u ktorých zostal zachovaný vízus, t.j. strata menej ako 15 písmen zrakovej ostrosti v 52. týždni oproti východiskovému stavu.

V klinickom skúšaní VIEW1 v 52. týždni malo 95,1 % pacientov v skupine Eylea 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V klinickom skúšaní VIEW2 v 52. týždni malo 95,6 % pacientov v skupine Eylea 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V obidvoch skúšaniach Eylea preukázala, že je non-inferiórna a klinicky ekvivalentná so skupinou ranibizumab 0.5Q4.

Detailné výsledky zo súhrnnej analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 2 a na obrázku 1.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti v 52. týždni (primárna analýza) a 96. týždni; súhrnné údaje z klinických skúšaní VIEW1 a VIEW2[B)]

Výsledok účinnosti	**Eylea 2Q8**[E)] (2 mg Eyley každých 8 týždňov po 3 úvodných mesačných dávkach) **(n=607)**		**Ranibizumab 0.5Q4** (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týždne) **(n=595)**	
	52. týždeň	96. týždeň	52. týždeň	96. týždeň
Priemerný počet injekcií	7,6	11,2	12,3	16,5
Priemerný počet injekcií od 52. do 96. týždňa		4,2		4,7
Podiel pacientov so stratou <15 písmen oproti východiskovému stavu (PPS[A)])	95,33 %[B)]	92,42 %	94,42 %[B)]	91,60 %
Rozdiel[C)] (95 % IS)[D)]	0,9 % (-1,7, 3,5)[F)]	0,8 % (-2,3, 3,8)[F)]		
Priemerná zmena BCVA oproti východiskovému stavu skóre písmen podľa meraní ETDRS[A)]	8,40	7,62	8,74	7,89
Rozdiel v LS[A)] priemerná zmena (ETDRS písmená)[C)] (95 % IS)[D)]	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Rozdiel[C)] (95 % IS)[D)]	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

[A)] BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Najlepšie korigovaná zraková ostrosť)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopaty Study (Klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)
LS: Least square means derived from ANCOVA (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)
PPS: Per Protocol Set (Skupina podľa protokolu)

[B)] Celkový analyzovaný súbor (Full Analysis Set, FAS), výsledky z posledného dokumentovaného vyšetrenia **(**Last Observation Carried Forward, LOCF) pre všetky analýzy okrem podielu pacientov so zachovanou zrakovou ostrosťou v 52. týždni, čo je PPS

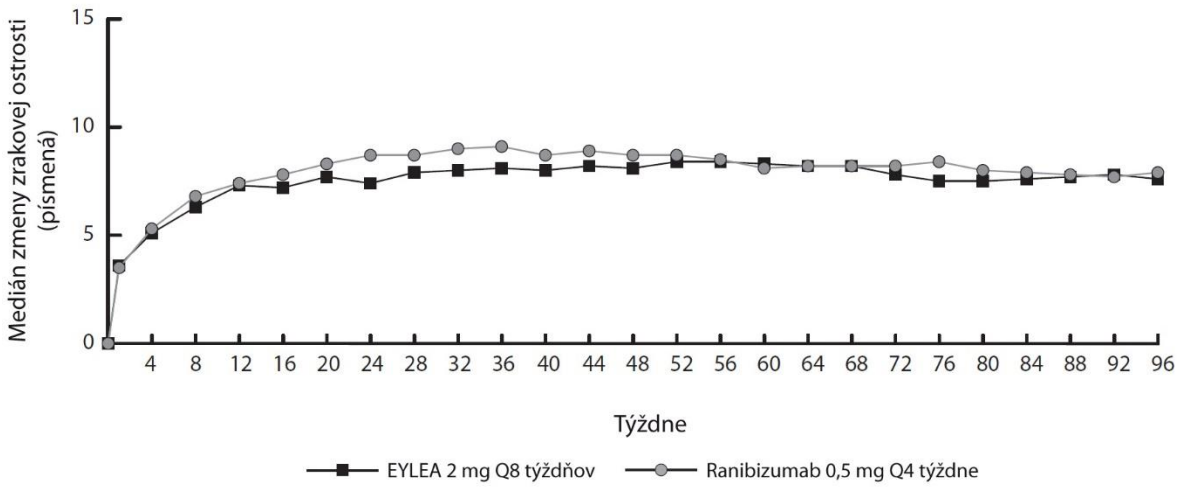
[C)] Rozdiel je hodnota skupiny s Eyleou mínus hodnota skupiny s ranibizumabom. Pozitívna hodnota zvýhodňuje Eyleu.

[D)] Interval spoľahlivosti (IS) vypočítaný pomocou normálneho rozdelenia

[E)] Po začatí liečby tromi mesačnými dávkami

[F)] Interval spoľahlivosti ležiaci úplne nad -10 %,ktorý poukazuje na non-inferioritu Eylei voči ranibizumabu

Obrázok 1. Priemerná zmena zrakovej ostrosti oproti východiskovému stavu do 96. týždňa pre súhrnné údaje z klinických skúšaní View1 a View2



Súhrnná analýza údajov z VIEW1 a VIEW2 s Eyleou preukázala klinicky významné zmeny oproti východiskovému stavu vo vopred špecifikovanom sekundárnom ukazovateli účinnosti stanovenom National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) bez klinicky významných rozdielov oproti ranibizumabu. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaniach a zodpovedali získaniu 15 písmen najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

V druhom roku skúšaní bola účinnosť vo všeobecnosti zachovaná až do posledného hodnotenia v 96. týždni. U 2-4 % pacientov bolo potrebné podať všetky injekcie s intervalom jeden mesiac a u tretiny pacientov bolo potrebné podať najmenej jednu injekciu s intervalom jeden mesiac.

Zníženia priemernej plochy CNV boli preukázané vo všetkých dávkovacích skupinách v obidvoch klinických skúšaniach.

Výsledky účinnosti vo všetkých hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, typ lézie, veľkosť lézie) v každom klinickom skúšaní a v súhrnnej analýze a boli zhodné s výsledkami v celkovej populácii.

ALTAIR bolo 96-týždňové multicentrické, randomizované, otvorené klinické skúšanie u 247 japonských pacientov s predtým neliečenou VPDM, ktoré bolo dizajnované na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti Eyley v dávkovacom režime „treat and extend“s dvomi rozdielnymi úpravami liečebných intervalov (2-týždňovým a 4-týždňovým).

Všetkým pacientom sa raz mesačne podávala Eylea 2 mg počas 3 mesiacov, po čom nasledovala jedna injekcia po 2-mesačnom intervale. V 16. týždni boli pacienti randomizovaní 1: 1 do dvoch liečebných skupín: 1) Eylea „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne a 2) Eylea „treat and extend“ s úpravami intervalov o 4 týždne. Predĺženie alebo skrátenie intervalu liečby sa rozhodlo na základe zrakových a/alebo anatomických kritérií definovaných protokolom, s maximálnym intervalom liečby 16 týždňov pre obe skupiny.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola priemerná zmena BCVA od východiskovej hodnoty k 52. týždňu. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov, ktorí nestratili ≥15 písmen a podiel pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa.

V 52. týždni pacienti v skupine „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne získali v priemere 9,0 písmen oproti východiskovému stavu v porovnaní s 8,4 písmenami u pacientov v skupine

s úpravami intervalov o 4 týždne [LS priemerný rozdiel písmen (95 % CI): -0,4 (-3,8,3,0), ANCOVA]. Podiel pacientov, ktorí nestratili ≥15 písmen bol v oboch liečebných skupinách podobný (96,7 % v skupine s 2 týždňovou a 95,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou). Podiel pacientov, ktorí v 52. týždni získali ≥15 písmen, bol v 2-týždňovej skupine 32,5 % a 30,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou. Podiel pacientov, ktorí mali interval liečby predĺžený na 12 týždňov alebo viac, bol v skupine s 2-týždňovou úpravou 42,3 % a 49,6% v 4-týždňovej skupine. Okrem toho sa u 40,7 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou predĺžil interval liečby na 16 týždňov. Pri poslednej návšteve až do 52. týždňa malo 56,8 % pacientov v skupine s 2-týždňovou úpravou a 57,8 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou naplánovanú svoju ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac.

V druhom roku klinického skúšania sa účinnosť vo všeobecnosti zachovala až do, a vrátane, posledného hodnotenia v 96. týždni a to s priemerným ziskom 7,6 písmen oproti východiskovému stavu v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 6,1 písmen u pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Podiel pacientov, u ktorých bol interval liečby predĺžený na 12 týždňov a dlhšie, bol 56,9 % v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 60,2 % v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Pri poslednej návšteve pred 96. týždňom malo 64,9 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 61,2 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne naplánovanú ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac. Počas druhého roku liečby dostali pacienti v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne v priemere 3,6 injekcií a pacienti v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne priemerne 3,7 injekcií. Počas 2 ročnej liečby dostali pacienti priemerne 10,4 injekcií.

Očné a systémové bezpečnostné profily boli podobné tým, ktoré boli pozorované v pilotných skúšaniach VIEW1 a VIEW2.

ARIES bolo 104-týždňové, multicentrické, randomizované, otvorené, aktívne kontrolované klinické skúšanie u 269 pacientov s vlhkou formou VPDM bez predchádzajúcej liečby, zamerané na hodnotenie non-inferiority z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti liečby pri dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý začal po 3 po sebe podaných mesačných dávkach nasledovaných predĺžením na 2-mesačný liečebný intervalv porovnaní s režimom “treat and extend” začatom po prvom roku liečby.

Klinické skúšanie ARIES taktiež skúmalo percento pacientov, ktorí na základe rozhodnutia skúšajúceho potrebovali častejšiu liečbu ako každých 8 týždňov. 62 z 269 pacientov dostalo najmenej raz v priebehu skúšania častejšie dávkovanie. Títo pacienti zostali v skúšaní a boli liečení podľa najlepšieho klinického posúdenia skúšajúceho, nedostávali však dávku častejšie ako každé 4 týždne a ich liečebné intervaly sa potom opäť mohli predĺžiť. Priemerný liečebný interval po rozhodnutí o častejšej liečbe bol 6,1 týždňa. BCVA v 104. týždni bola nižšia u pacientov, ktorí vyžadovali intenzívnejšiu liečbu najmenej raz v priebehu štúdie v porovnaní s pacientmi, ktorí ju nevyžadovali a priemerná zmena BCVA na konci skúšania v porovnaní s východiskovou hodnotou bola +2,3 ± 15,6 písmen. U pacientov liečených častejšie si 85,5 % udržalo vízus, t.j. stratilo menej ako 15 písmen a 19,4 % získalo 15 a viac písmen. Bezpečnostný profil pacientov liečených častejšie ako každých 8 týždňov bol porovnateľný s bezpečnostnými údajmi v skúšaniachVIEW 1 a VIEW 2.

Edém makuly v dôsledku CRVO

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, simulovanou injekciou kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s edémom makuly v dôsledku CRVO (COPERNICUS a GALILEO), kde sa u celkovo 358 liečených pacientov (217 s Eyleou) hodnotila účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 22 do 89 rokov s priemerným vekom 64 rokov. V CRVO klinických skúšaniach približne 52 % pacientov (112/2017) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 18 % (32/217) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V oboch klinických skúšaniach boli pacienti náhodne zaradení v pomere 3:2, buď do skupiny dostávajúcej 2 mg Eyley každé 4 týždne (2Q4), alebo do kontrolnej skupiny dostávajúcej simulované injekcie každé 4 týždne s celkovým počtom 6 injekcií.

Po 6 injekciách po sebe, užívaných raz za mesiac, pacienti dostávali liečbu iba v prípade, ak splnili vopred stanovené kritériá pre opätovnú liečbu s výnimkou pacientov v kontrolnej skupine v klinickom

skúšaní GALILEO, ktorým sa naďalej simulovalo podávanie injekcie (ponechanie v kontrolnej skupine) až do 52. týždňa. Od tohto časového bodu boli liečení všetci pacienti, ak splnili vopred stanovené kritériá.

V obidvoch klinických skúšaniach bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o najmenej 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Sekundárnym ukazovateľom účinnost bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech Eyley v oboch klinických skúšaniach. Maximálne zlepšenie ostrosti zraku bolo dosiahnuté v 3. mesiaci s následnou stabilizáciou zrakovej ostrosti a CRT až do 6. mesiaca. Štatisticky významný rozdiel sa zachoval do 52. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 3 a na obrázku 2.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v 24. týždni, 52. týždni a 76./100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF[C)]) v klinických skúšaniach COPERNICUS a GALILEO

Výsledky účinnosti	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 týždňov		**52 týždňov**		**100 týždňov**		**24 týždňov**		**52 týždňov**		**76 týždňov**	
	Eylea 2 mg Q4 (n=114)	**Komparátor (n=73)**	**Eylea 2 mg (n=114)**	**Komparátor[E)] (n=73)**	**Eylea[F)] 2 mg (n=114)**	**Komparátor[E,F)] (n=73)**	**Eylea 2 mg Q4 (n=103)**	**Komparátor (n=68)**	**Eylea 2 mg (n=103)**	**Komparátor (n=68)**	**Eylea[G)] 2 mg (n=103)**	**Komparátor[G)] (n=68)**
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vážený rozdiel[A,B)] (95 % IS)	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)	
Hodnota p	p <0,0001		p=0,0006		p=0,0003		p <0,0001		p=0,0004		p=0,0004	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS[C)] skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Rozdiel v priemernej hodnote LS[A,C,D)] (95 % IS)	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)	
Hodnota p	p <0,0001		p <0,0001		p <0,0001		p <0,0001		p <0,0001		p=0,0070	

A) Rozdiel je Eylea 2 mg Q4 týždne mínus komparátor

B) Rozdiel a interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Hénszelovho (CMH) testu upraveného pre danú oblasť (Amerika verzus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPERNICUS a Európa verzus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA (>20/200 a ≤20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopaty Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)
LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)
SD: Standard deviation (smerodajná odchýlka)
LS: Least square means derived from ANCOVA (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

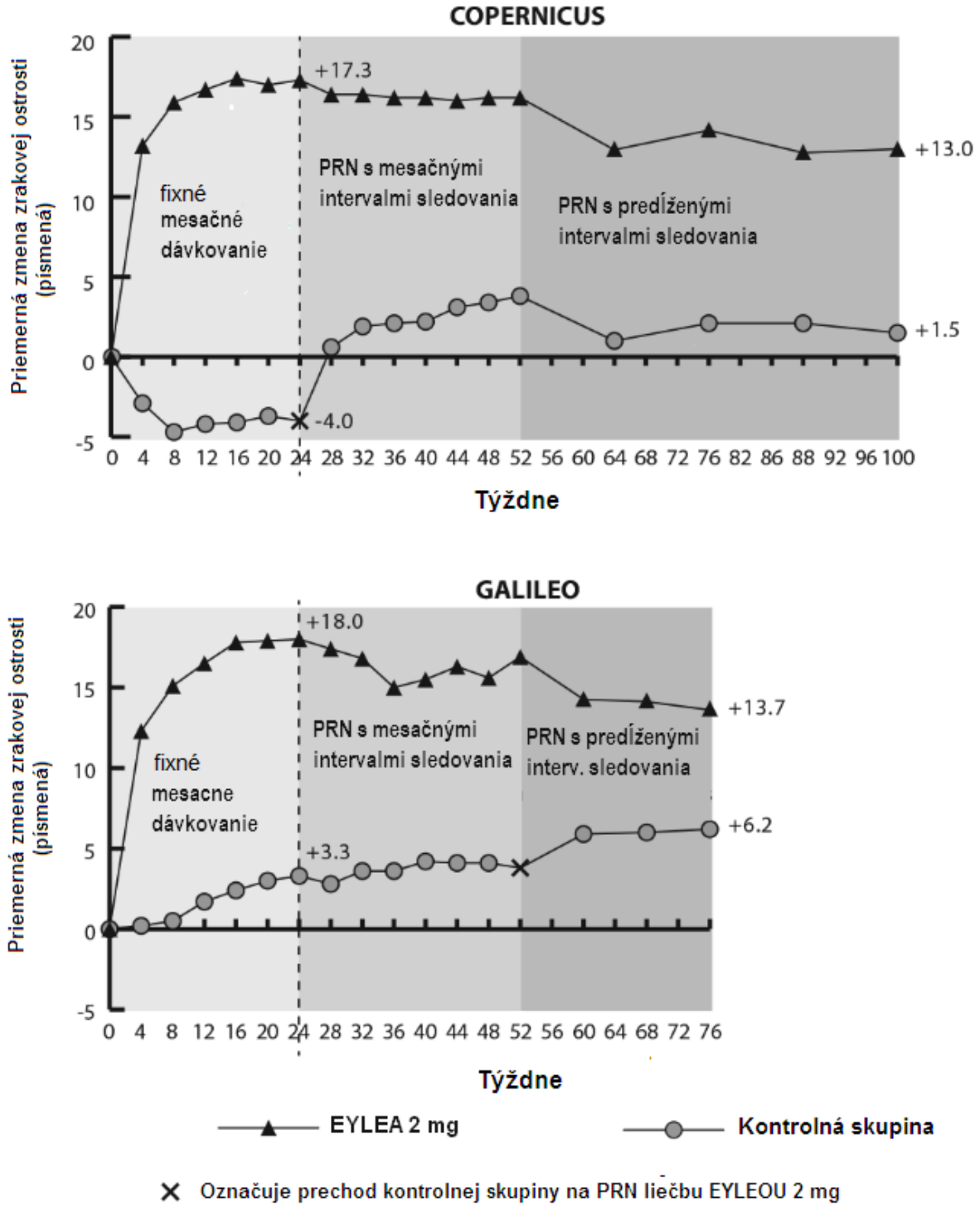
D) Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, oblasťou (Amerika verzus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPERNICUS a Európa verzus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA (>20/200 a ≤20/200) ako faktormi

E) V klinickom skúšaní COPERNICUS mohla kontrolná skupina pacientov dostávať Eyleu na báze podľa potreby každé 4 týždne počas 24. týždňa až 52. týždňa; pacienti chodili na prehliadky každé 4 týždne.

F) V klinickom skúšaní COPERNICUS pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s Eyleou 2 mg dostávali liek Eylea 2 mg *na báze* podľa potreby každé 4 týždne počínajúc od 52. týždňa do 96. týždňa; pacienti chodili na povinné štvrťročné prehliadky, ale v prípade potreby ich mohli absolvovať aj každé 4 týždne.

G) V klinickom skúšaní GALILEO dostávali pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s Eyleou 2 mg liek Eylea 2 mg na báze podľa potreby každých 8 týždňov počínajúc od 52. týždňa do 68. týždňa; pacienti chodili na povinné prehliadky každých 8 týždňov.

Obrázok 2: Priemerná zmena zrakovej ostrosti z východiskového stavu do 76/100. týždňa podľa liečebných skupín pre klinické skúšania COPERNICUS a GALILEO (celkový analyzovaný súbor)



V klinickom skúšaní GALILEO malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 86,4 % (n=89) pacientov v skupine s Eyleou a 79,4 % (n=54) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 91,8 % (n=89) pacientov v skupine s Eyleou a 85,5 % (n=47) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 76. týždňa, 84,3 % (n=75) pacientov v skupine s Eyleou a 84 % (n=42) pacientov v skupine so simulovanou injekciou.

V klinickom skúšaní COPERNICUS malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 67,5 % (n=77) pacientov v skupine s Eyleou a 68,5 % (n=50) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 87,4 % (n=90) pacientov v skupine s Eyleou a 58,6 % (n=34) pacientov v skupine

so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 100. týždňa, 76,8 % (n=76) pacientov v skupine s Eyleou a 78 % (n=39) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Pacientom zo skupiny so simulovanou injekciou bolo umožnené dostávať Eyleu od 24. týždňa.

Pozitívny účinok liečby Eyleou na zrakové funkcie vo východiskových podskupinách pacientov s perfúziou a bez perfúzie bol podobný. Účinky liečby v ostatných hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, trvanie CRVO) boli v každom klinickom skúšaní vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkovej populácii.

V kombinovanej analýze údajov z klinických skúšaní GALILEO a COPERNICUS preukázala Eylea klinicky významné zmeny vo vopred špecifikovaných sekundárnych ukazovateľoch účinnosti NEI VFQ-25 v porovnaní s východiskovým stavom. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaniach a zodpovedali získaniu 15 písmen s najlepšie korigovanou zrakovou ostrosťou (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Edém makuly v dôsledku BRVO

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s edémom makuly v dôsledku BRVO (VIBRANT), ktoré zahŕňalo oklúziu hemicentrálnej sietnicovej žily. Hodnotila sa účinnosť u 181 liečených pacientov (91 s Eyleou). Vekové rozpätie pacientov bolo od 42 do 94 rokov s priemerným vekom 65 rokov. V BRVO skúšaní malo približne 58 % (53/91) pacientov randomizovaných na liečbu Eyleou 65 rokov alebo viac a približne 23 % (21/91) malo 75 rokov alebo viac.V tomto skúšaní boli pacienti náhodne randomizovaní v pomere 1:1, buď im bola podávaná Eylea 2 mg každých 8 týždňov po 6 úvodných injekciách v mesačnom intervale alebo podstúpili na začiatku liečby laserovú fotokoaguláciu (kontrolná skupina liečená laserom). Pacienti zo skupiny liečenej laserom mohli, v prípade potreby, podstúpiť od 12. týždňa ďalšiu laserovú fotokoaguláciu (nazývanú ´záchranná laserová liečba´) s minimálnym intervalom 12 týždňov. Na základe vopred špecifikovaných kritérií sa mohla od 24. týždňa podávať pacientom zo skupiny liečenej laserom záchranná liečba Eyleou 2 mg, ktorá sa podávala 3 mesiace každé 4 týždne a následne každých 8 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bol podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o minimálne 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Skupina s Eyleou preukázala superioritu v porovnaní so skupinou liečenou laserom.

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, ktorá bola štatisticky významná v prospech Eyley. Zlepšenie vízu bolo rýchle a maximálne zlepšenie bolo dosiahnuté v 3. mesiaci so zachovaním účinku do 12. mesiaca.

Od začiatku 24. týždňa bola 67 pacientom zo skupiny liečenej laserom podávaná záchranná liečba Eyleou (skupina aktívny komparátor (laser)/Eylea 2 mg), čo viedlo k zlepšeniu zrakovej ostrosti o 5 písmen od 24. do 52. týždna.

Detailné výsledky z analýzy klinickho skúšania VIBRANT sú uvedené nižšie v tabuľke 4 a na obrázku 3.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v 24. týždni a 52. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinickom skúšaní VIBRANT

Výsledky účinnosti	**VIBRANT**			
	24 týždňov		**52 týždňov**	
	Eylea 2 mg Q4 (n=91)	**Aktívny komparátor (laser) (n=90)**	**Eylea 2 mg Q8 (n=91)[D)]**	**Aktívny komparátor (laser)/Eylea 2 mg[E)] (n=90)**
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vážený rozdiel[A,B)] (%) (95 % IS) Hodnota p	 26.6 % (13,0; 40,1) P=0,0003		 16,2 % (2,0; 30,5) p=0,0296	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Rozdiel v priemernej hodnote LS[A,C)] (95 % IS) Hodnota p	 10,5 (7,1; 14,0) p <0,0001		 5,2 (1,7; 8,7) p <0,0035[F)]	

A) Rozdiel je Eylea 2 mg Q4 týždne mínus komparátor (laser)

B) Rozdiel a 95 % interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Mantelovho-Hénszelovho testu upraveného pre danú oblasť (Severná Amerika verzus Japonsko) a východiskovou kategóriou BCVA (>20/200 a ≤20/200)

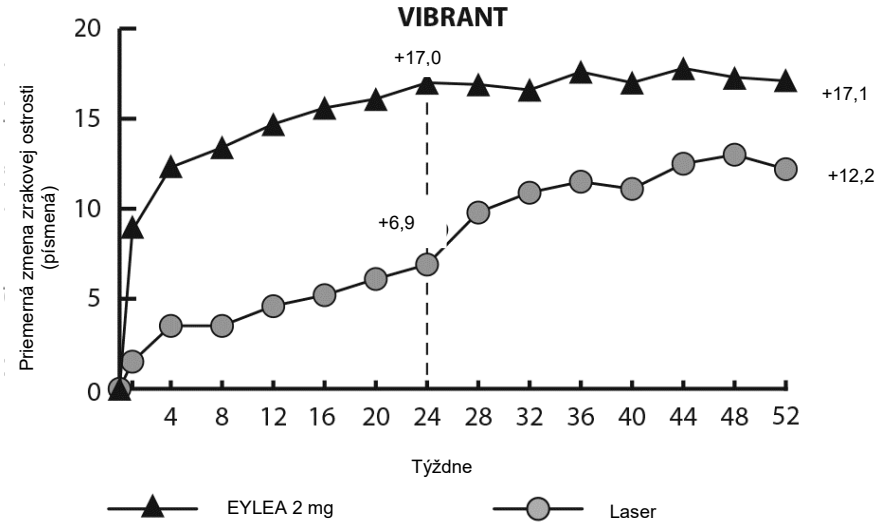
C) Rozdiel priemerných hodnôt a interval spoľahlivosti (95 % IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, východiskovou kategóriou BCVA (>20/200 a ≤20/200) a oblasťou (Amerika verzus Japonsko) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom

D) Od 24. týždňa liečby v skupne s Eyleou bol všetkým subjektom predĺžený interval zo 4 týždňov na 8 týždňov až do 48. týždňa.

E) Od 24 týždňa mohla skupina pacientov liečených laserom začať dostávať Eyleu, ak splnili aspoň jedno vopred dané kritérium spôsobilosti. Celkovo 67 subjektov z tejto skupiny dostávali záchrannú liečbu Eyleou. Fixný režim pre záchrannú liečbu Eyleou bol 3-krát Eylea 2 mg každé 4 týždne a následne injekcie každých 8 týždňov.

F) Nominálna hodnota p

Obrázok 3: Priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu, merané pomocou skóre ETDRS písmen v klinickom skúšaní VIBRANT



Na začiatku liečby bol podiel pacientov s perfúziou na Eyley 60 % a v skupine s laserom 68 %. V 24. týždni bol tento podiel 80 % a 67 %. V skupine s Eyleou sa podiel pacientov s perfúziou udržiaval až do 52. týždňa. V skupine s laserom, kde mohli pacienti od 24. týždňa začať dostávať záchrannú liečbu Eyleou, sa do 52. týždňa zvýšil podiel pacientov s perfúziou na 78 %.

Diabetický edém makuly

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s DEM (VIVID^{DME} a VISTA^{DME}). Z celkovo 862 pacientov bolo 576 pacientov liečených a bola u nich hodnotená účinnosť Eyley. Vekové rozpätie pacientov bolo od 23 do 87 rokov s priemerným vekom 63 rokov. V skúšaniach DEM približne 47 % pacientov (268/576) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 9 % (52/576) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Väčšina pacientov v oboch klinických skúšaniach mala diabetes typu II.

V obidvoch skúšaniach boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1:1:1 do 1 z 3 dávkovacích schém:
1) 2 mg Eyley podávané každých 8 týždňov po 5 úvodných mesačných injekčných podaniach (Eylea 2Q8),
2) 2 mg Eyley podávané každé 4 týždne (Eylea 2Q4) a
3) makulárna laserová fotokoagulácia (aktívny komparátor).
Od 24. týždňa pacienti spĺňajúci vopred stanovenú hranicu straty zraku mohli dostať ďalšiu liečbu: pacienti v skupine s Eyleou mohli podstúpiť laserovú liečbu a pacienti v kontrolnej skupine mohli dostávať Eyleu.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch klinických skúšaniach bola priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu a skupina Eylea 2Q8 aj Eylea 2Q4 preukázala štatistickú superioritu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Tento prínos sa zachoval do 100. týždňa.

Podrobné výsledky z analýzy klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázku 4 nižšie.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v 52. týždni a 100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinických skúšaniach VIVID[DME] a VISTA[DME]

Výsledky účinnosti	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 týždňov			**100 týždňov**			**52 týždňov**			**100 týždňov**		
	Eylea 2 mg Q8 [A] (n=135)	**Eylea 2 mg Q4 (n=136)**	**Aktívny komparátor (laser) (n=132)**	**Eylea 2 mg Q8 [A] (N=135)**	**Eylea 2 mg Q4 (N=136)**	**Aktívny komparátor (laser) (N=132)**	**Eylea 2 mg Q8 [A] (n=151)**	**Eylea 2 mg Q4 (n=154)**	**Aktívny komparátor (laser) (n=154)**	**Eylea 2 mg Q8 [A] (N=151)**	**Eylea 2 mg Q4 (N=154)**	**Aktívny komparátor (laser) (N=154)**
Priemerná zmena BCVA, merané podľa skóre ETDR[E] písmen oproti východiskovému stavu	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Rozdiel v priemernej hodnote LS[B,C,E] (97,5 % IS)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Upravený rozdiel[D,C,E] (97,5 % IS)	24 % (13,5; 34,9)	23 % (12,6; 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23 % (13,5; 33,1)	34 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

[A] Po začatí liečby piatimi mesačnými injekciami

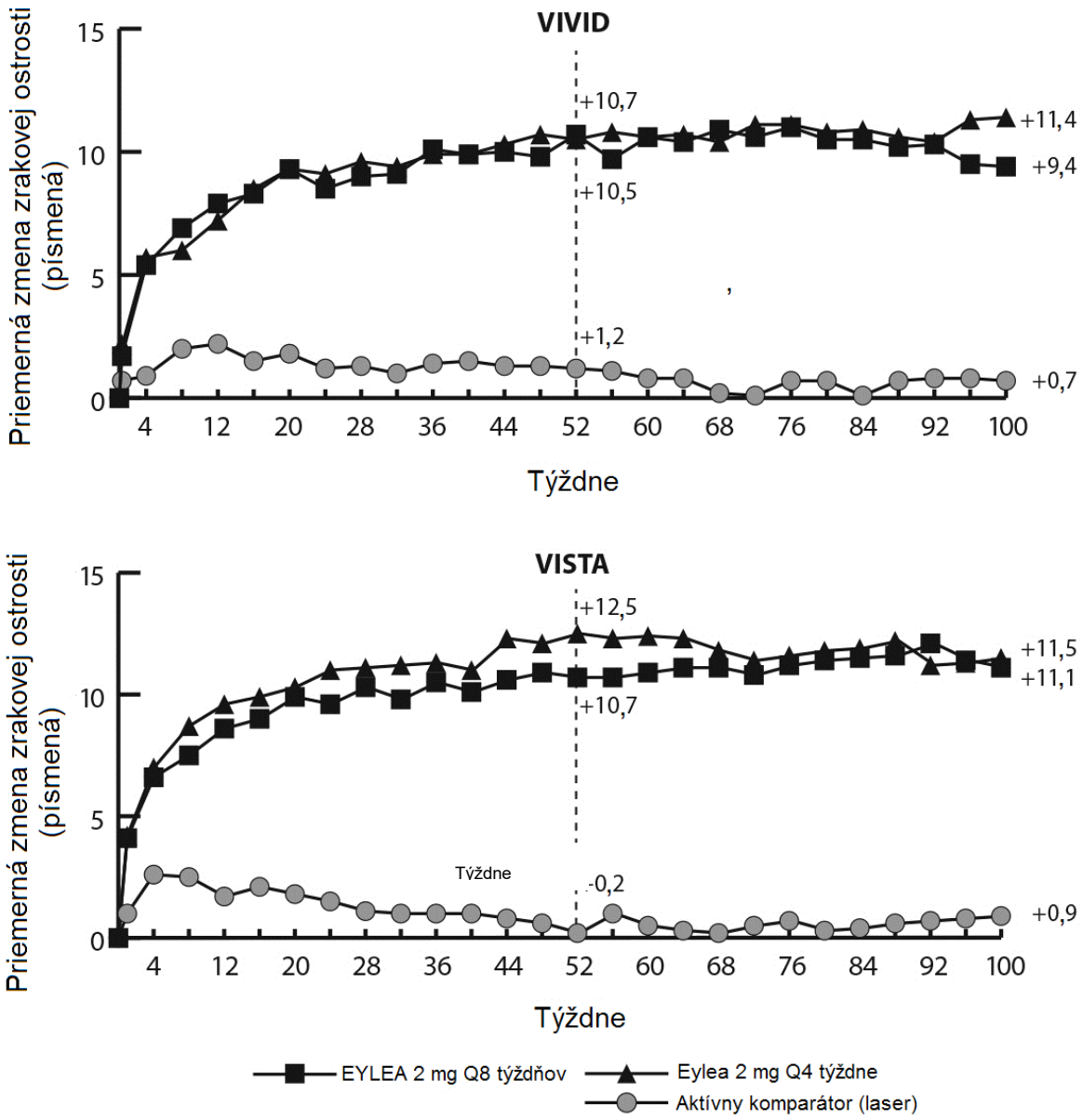
[B] Priemerná hodnota zistená metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s meraním východiskovej BCVA ako kovariančnou premennou a faktorom liečebnej skupiny. Okrem toho sa zahrnula oblasť (Európa/Austrália verzus Japonsko) ako faktor pre klinické skúšanie VIVID[DME] a IM a/alebo CVA v anamnéze ako faktor pre klinické skúšanie VISTA[DME].

[C] Rozdiel sa vypočíta ako skupina s Eyleou mínus skupina s aktívnym komparátorom (laser)

[D] Rozdiel s intervalom spoľahlivosti (IS) a štatistickým testom sa vypočíta pomocou Mantelovej-Haenszelovej váženej schémy upravenej podľa oblasti (Európa/Austrália verzus Japonsko) v prípade klinického skúšania VIVID[DME] a podľa IM alebo CVA v anamnéze v prípade klinického skúšania VISTA[DME]

[E] BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopaty Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)
LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)
LS: Least square means derived from ANCOVA (priemerné hodnoty vypočítané metódou najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA)
IS: Interval spoľahlivosti

Obrázok 4: Priemerná zmena BCVA podľa merania skóre ETDRS písmen od východiskového stavu do 100. týždňa v klinických skúšaniach VIVID[DME] a VISTA[DME]



Účinky liečby vo vyhodnotiteľných podskupinách (napríklad vek, pohlavie, rasa, východisková HbA1c, východisková zraková ostrosť, predchádzajúca liečba anti-VEGF) v každom klinickom skúšaní a v kombinovanej analýze boli vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkových populáciách.

V klinických skúšaniach VIVID[DME] a VISTA[DME] dostávalo predchádzajúcu liečbu anti-VEGF 36 (9 %) resp. 197 (43 %) pacientov, v uvedenom poradí, s najmenej 3-mesačným obdobím bez liečby. Účinky liečby v podskupine pacientov, ktorí boli liečení nejakým inhibítorom VEGF, boli podobné účinkom liečby pozorovaným u pacientov, ktorí sa neliečili žiadnym inhibítorom VEGF.

Pacienti s bilaterálnym ochorením boli spôsobilí absolvovať anti-VEGF liečbu druhého oka, ak to lekár vyhodnotil ako potrebné. V klinickom skúšaní VISTA[DME] dostávalo 217 (70,7 %) pacientov liečených Eyleou bilaterálne injekcie Eyley do 100. týždňa a v klinickom skúšaní VIVID[DME] dostávalo 97 (35,8 %) pacientov liečených Eyleou nejakú inú anti-VEGF liečbu druhého oka.

Pri nezávislom komparatívnom skúšaní (DRCR.net protokol T) sa použil flexibilný dávkovací režim, kde sa liečba opakovala pri dosiahnutí stanovených kritérií vyšetrení OCT a zrakovej ostrosti. V skupine liečenej aflibercептom (n=224) viedol v 52. týždni tento liečebný režim k podaniu v priemere 9,2 injekcií, čo je podobné počtu dávok v skupine Eylea 2Q8 v VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, zatiaľ čo celková účinnosť v skupine liečenej aflibercептom v Protokole T bola porovnateľná so skupinou Eylea 2Q8 vo VIVID^{DME} a VISTA^{DME}. Pri priemernom zisku 13,3 písmen sa v Protokole T u 42 % pacientov pozoroval zisk viac ako 15 písmen v porovnaní s východiskovým stavom. Výsledky bezpečnosti preukázali, že celkový výskyt očných a neokulárnych nežiaducich udalostí (vrátane ATEs) bol porovnateľný vo všetkých liečebných skupinách v každom zo skúšaní a medzi skúšaniami.

V 100-týždňovom multicentrickom, randomizovanom, otvorenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní VIOLET sa u pacientov s DEM porovnávali tri rôzne dávkovacie režimy Eyley 2 mg na liečbu DEM po najmenej jednom roku liečby s fixnými intervalmi, kde sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovali dávky každé 2 mesiace. V klinickom skúšaní sa hodnotila noninferiorita Eyley 2 mg v dávkach podľa režimu *treat and extend* (podávanie a predlžovanie intervalov, (2T&E, kde sa intervaly medzi injekciami udržiavali minimálne na 8 týždňoch a postupne sa predlžovali na základe klinických a anatomických výsledkov)) a Eyley 2 mg v dávkach podľa potreby (2PRN, kde boli pacienti sledovaní každé 4 týždne a podľa potreby im bola podaná injekcia na základe klinických a anatomických výsledkov), v porovnaní s 2 mg Eyleou podávanou každých 8 týždňov (2Q8fix) v druhom a treťom roku liečby.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (zmena BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa) bol 0,5±6,7 písmen v skupine s 2T&E a 1,7±6,8 písmen v skupine s 2PRN v porovnaní s 0,4±6,7 písmenami v skupine s 2Q8fix, čím sa dosiahla štatistická noninferiorita ($p<0,0001$ pre obe porovnania; hranica noninferiority 4 písmená). Zmeny v BCVA od východiskovej hodnoty do 100. týždňa boli v súlade s výsledkami z 52. týždňa: -0,1±9,1 písmen v skupine 2T&E a 1,8±9,0 písmen v skupine 2PRN v porovnaní s 0,1±7,2 písmenami v skupine 2Q8fix. Priemerný počet injekcií za 100 týždňov bol 12,3 pre 2Q8fix, 10,0 pre 2T&E a 11,5 pre 2PRN.

Očné a systémové bezpečnostné profily vo všetkých 3 liečených skupinách boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v kľúčových klinických skúšaniach VIVID a VISTA.

V skupine 2T&E boli predlžovania a skracovania injekčných intervalov podľa uváženia skúšajúceho; v skúšaní sa odporúčali predlžovania intervalov o 2 týždne.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, simulovanou injekciou kontrolovanom klinickom skúšaní u predtým neliečených pacientov ázijského pôvodu s myopickou CNV. Celkovo sa liečilo a bolo vhodných na vyhodnotenie účinnosti 121 pacientov (90 s Eyleou). Vekové rozpätie pacientov bolo od 27 do 83 rokov s priemerným vekom 58 rokov. V skúšaniach myopickej CNV približne 36 % pacientov (33/91) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 10 % (9/91) bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:1 buď na intravitreálne podanie 2 mg Eyley alebo na podanie simulovanej injekcie, podanej jedenkrát na začiatku klinického skúšania, s ďalšími injekciami podávanými mesačne v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia do 24. týždňa, kedy sa vyhodnocoval primárny ukazovateľ. V 24. týždni bolo pacientom, ktorí boli najprv randomizovaní do skupiny so simulovanou injekciou, umožnené dostať prvú dávku Eyley. Potom pacienti z oboch skupín mohli dostať ďalšie injekcie v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech Eyley pre primárny cieľový ukazovateľ(zmena v BCVA) a potvrdzujúci sekundárny ukazovateľ účinnosti (pomer pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen v BCVA) v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Rozdiely pre oba ukazovatele sa zachovali do 48. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy klinického skúšania MYRROR sú uvedené nižšie v tabuľke 6 a na obrázku 5.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 24. týždni (primárna analýza) a v 48. týždni v klinickom skúšaní MYRROR (celkový analyzovaný súbor s LOCF[A)])

Výsledky účinnosti	**MYRROR**			
	24 týždňov		**48 týždňov**	
	Eylea 2mg[B)] (n=90)	**Simulovaná injekcia (n=31)**	**Eylea 2mg[C)] (n=90)**	**Simulovaná injekcia / Eylea 2mg[D)] (n=31)**
Priemerná zmena v BCVA[B)] podľa meraní ETDR skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Rozdiel v priemernej hodnote LS [C,D,E)] (95% IS)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu	38,9 %	9,7%	50,0%	29,0 %
Vážený rozdiel [D,F)] (95% IS)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

G) LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

H) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)
SD: Standard Deviation (smerodajná odchýlka)

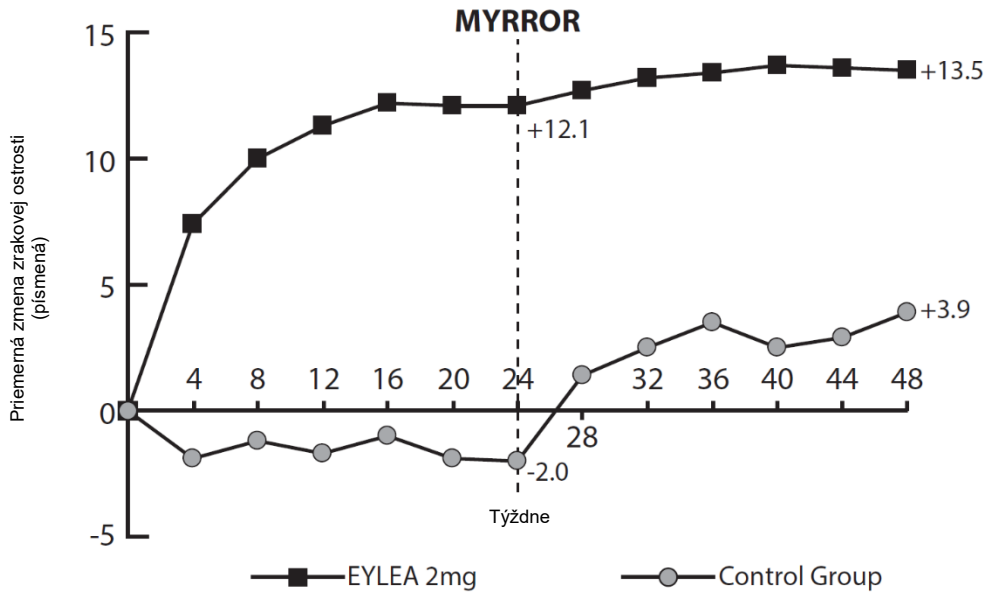
I) LS znamená: metóda najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA

J) IS: Interval spoľahlivosti

K) Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a 95 % IS na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou a krajinou (označenia krajiny) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom.

L) Rozdiel a 95 % IS sa vypočítajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho (CMH) testu upraveného pre danú krajinu (označenia krajiny)

Obrázok 5: Priemerná zmena zrakovej ostrosti od východiskovej hodnoty do 48. týždňa podľa liečebnej skupiny pre klinické skúšanie MYRROR (celkový analyzovaný súbor, LOCF)



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s Eyleou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DEM a myopickú CNV (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na dosiahnutie lokálnych účinkov v oku sa Eylea podáva priamo do sklovca.

Absorpcia/distribúcia

Aflibercept je po intravitreálnom podaní pomaly absorbovaný z oka do systémového obehu a v systémovom obehu je prevažne pozorovaný ako inaktívny, stabilný komplex s VEGF. Iba „voľný aflibercept“ je však schopný viazať endogénny VEGF.

Vo farmakokinetickej podštúdii so 6 pacientmi s neovaskulárnou vlhkou formou VPDM s častým odberom vzoriek boli v priebehu 1 až 3 dní po intravitreálnom podaní injekcie 2 mg maximálne plazmatické koncentrácie voľného afliberceptu (systémová C_{max}) nízke, so strednou hodnotou približne 0,02 mikrogramu/ml (rozsah od 0 do 0,054) a takmer u všetkých pacientov boli nedetekovateľné dva týždne po podaní. Aflibercept sa nekumuluje v plazme pri podávaní intravitreálne každé 4 týždne.

Stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu je približne 50 až 500-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na inhibíciu biologickej aktivity systémového VEGF o 50 % na modeloch zvierat, u ktorých sa pozorovali zmeny krvného tlaku po cirkulujúcich hladinách voľného afliberceptu dosahujúceho približne 10 mikrogramov/ml a vrátili sa na východiskovú hodnotu po poklese hladín pod približne 1 mikrogram/ml. Odhaduje sa, že po intravitreálnom podaní 2 mg pacientom je stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu viac ako 100-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na naviazanie maximálne polovice systémového VEGF

(2,91 mikrogramov/ml) v klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi. Preto nie sú pravdepodobné systémové farmakodynamické účinky, ako sú zmeny tlaku krvi.

Vo farmakokinetických podštúdiách u pacientov s CRVO, BRVO, DEM alebo s myopickou CNV boli priemerné hodnoty C_{max} voľného aflibercepu v plazme podobné, s hodnotami v rozsahu od 0,03 do 0,05 mikrogramu/ml a individuálne hodnoty neprekročili 0,14 mikrogramu/ml. Vo všeobecnosti v priebehu 1 týždňa po podaní injekcie klesali hladiny voľného aflibercepu v krvnej plazme pod hranicu alebo blízko spodnej hranice kvantifikácie; do 4 týždňov po podaní klesli koncentrácie pod detekčný limit u všetkých pacientov.

Eliminácia

Keďže Eylea je liek proteínového charakteru, nevykonali sa žiadne metabolické klinické skúšania.

Voľný aflibercept viaže VEGF za vzniku stabilného, inertného komplexu. Predpokladá sa, že tak ako iné veľké proteíny aj voľný i viazaný aflibercept sa budú rozkladať proteolytickým katabolizmom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa s Eyleou nevykonali žiadne špeciálne klinické skúšania.

Farmakokinetická analýza pacientov v klinickom skúšaní VIEW2, v ktorej malo 40 % poruchu funkcie obličiek (24 % mierne, 15 % stredne ťažko a 1 % ťažko) neodhalila žiadne rozdiely v súvislosti s plazmatickými koncentráciami liečiva po intravitreálnom podávaní každé 4 alebo 8 týždňov.

Podobné výsledky sa pozorovali u pacientov s CRVO v klinickom skúšaní GALILEO, u pacientov s DEM v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u pacientov s myopickou CNV v klinickom skúšaní MYRROR.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí po intravitreálnom podaní stanovenej klinickej dávky, čo poukazuje na malý význam pre klinické použitie.

Erózie a ulcerácie dýchacieho epitelu v nosových mušliach opíc liečených aflibercептom intravitreálne sa pozorovali pri vyšších systémových expozíciách, ako je maximálna expozícia u ľudí. Systémová expozícia na základe C_{max} a AUC voľného aflibercептu bola približne 200- respektíve 700-násobne vyššia (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Pri hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) 0,5 mg/oko u opíc bola systémová expozícia 42- respektíve 56-násobne vyššia (v uvedenom poradí) na základe C_{max} a AUC.

Na mutagénny alebo karcinogénny potenciál aflibercептu sa nerobili žiadne štúdie.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u gravidných králikov s intravenóznym (3 až 60 mg/kg) aj subkutánnym (0,1 až 1 mg/kg) podávaním bol preukázaný účinok aflibercептu na vnútromaternicový vývoj. Materská NOAEL bola pri dávke 3 mg/kg alebo 1 mg/kg, v uvedenom poradí. Vývojová NOAEL nebola zistená. Pri dávke 0,1 mg/kg boli systémové expozície na základe C_{max} a kumulatívnej hodnoty AUC voľného aflibercептu približne 17- respektíve 10-násobne vyššie (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg.

Účinky na fertilitu samcov a samíc sa hodnotili ako časť 6-mesačnej štúdie na opiciach s intravenóznym podávaním aflibercептu v rozsahu dávok od 3 do 30 mg/kg. Pri všetkých hladinách dávok sa pozorovali chýbajúce alebo nepravidelné menštruácie, ktoré súviseli so zmenami hladín samičích pohlavných hormónov a zmeny morfológie a pohyblivosti spermií. Na základe C_{max} a AUC

voľného afliberceptu pozorovaných pri intravenóznej dávke 3 mg/kg boli systémové expozície približne 4 900-násobne respektíve 1 500-násobne vyššie (v uvedenom poradí) než expozícia pozorovaná u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Všetky zmeny boli reverzibilné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 20 (E 432)
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH)
Heptahydrát monohydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH)
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorená liekovka sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín. Po otvorení dodržiavajte aseptické podmienky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (z elastomérovej gumy) a injekčná ihla 18 G s filtrom. Každá injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml. Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka + 1 filtračná ihla.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie do jedného oka.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Prebytočný objem sa musí pred podaním odstrániť.

Injekčný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu zafarbenia alebo fyzikálneho vzhľadu. V prípade takýchto zistení liek zlikvidujte.

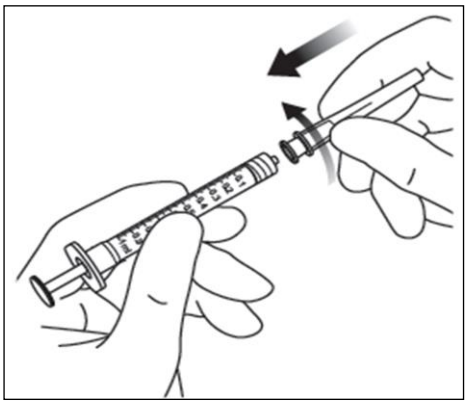
<u>Ihla s filtrom:</u>
Ihla Blunt (Fill) s filtrom, nie na injekciu cez pokožku.
Ihlu Blunt (Fill) s filtrom nesterilizujte v autokláve.
Ihla s filtrom je nepyrogénna. Nepoužívajte ju, ak je poškodený jej obal.
Použitú ihlu Blunt (Fill) s filtrom zlikvidujte v schválenom zberači pre ostré predmety.
Upozornenie: Opätovné použitie filtračnej ihly môže viesť k infekcii alebo inému ochoreniu/zraneniu.

Na intravitreálne podanie injekcie sa má použiť injekčná ihla 30 G x ½ palca.

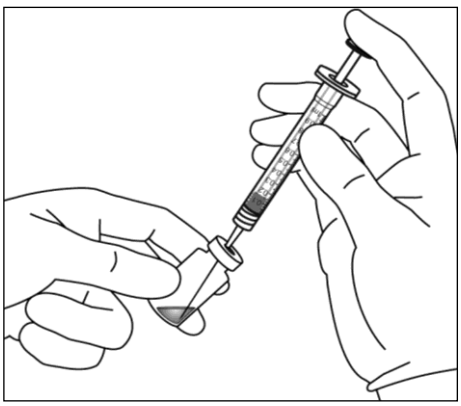
Pokyny na používanie injekčnej liekovky:

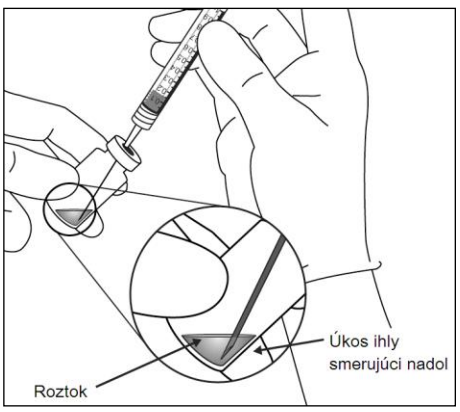
1. Odstráňte plastové viečko a vydezinfikujte vonkajšiu časť gumenej zátky injekčnej liekovky.

2. Nasaďte 18 G injekčnú ihlu s 5-mikrometrovým filtrom dodanú v škatuľke, na 1-ml sterilnú injekčnú striekačku s nadstavcom so závitom („Luer lock“).



3. Vtlačte injekčnú ihlu s filtrom do stredu zátky injekčnej liekovky až kým nie je celá injekčná ihla v injekčnej liekovke a špička ihly sa dotýka dna alebo okraja dna injekčnej liekovky .
4. Použitím aseptického postupu odoberte celý obsah injekčnej liekovky s Eyleou do injekčnej striekačky. Držte injekčnú liekovku vo zvislej polohe, mierne naklonenú, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu. Uistite sa, že je úkos ihly ponorený do roztoku, aby sa zabránilo nasatiu vzduchu. Pokračujte v naťahovaní lieku s naklonenou liekovkou a ponoreným úkosom ihly s filtrom do tekutiny.

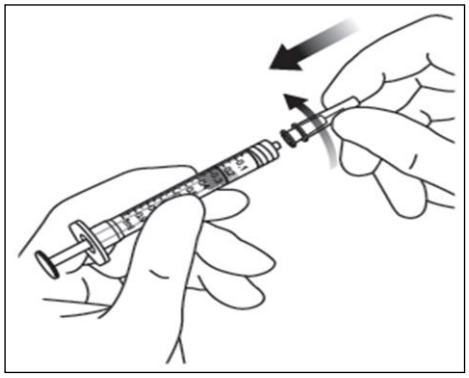




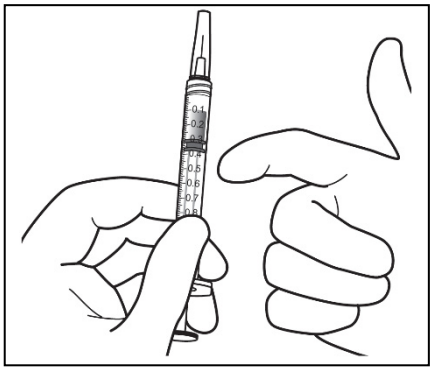
5. Dbajte na to, aby ste pri vyprázdňovaní injekčnej liekovky dostatočne vytiahli piest, aby sa injekčná ihla s filtrom úplne vyprázdnila.

6. Odstráňte injekčnú ihlu s filtrom a zlikvidujte ju správnym spôsobom.
Poznámka: Injekčná ihla s filtrom sa nesmie použiť na intravitreálne podanie injekcie.

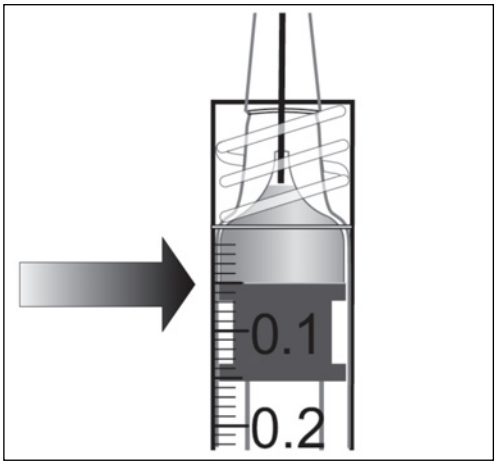
7. Použitím aseptického postupu pootočením pevne nasaďte injekčnú ihlu 30 G x ½ palca na nadstavec so závitom („Luer lock“) na injekčnú striekačku.

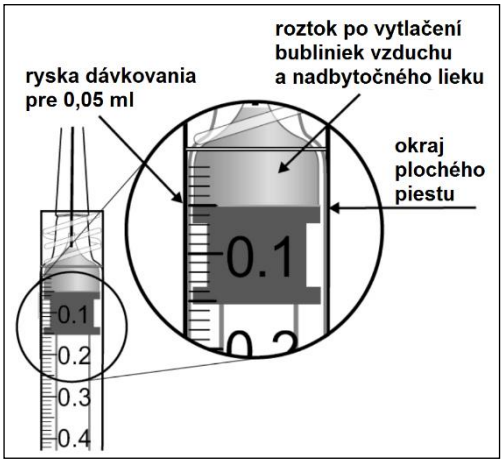


8. Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch.



9. Na odstránenie všetkých bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj plochého piesta s ryskou, ktorá označuje na injekčnej striekačke 0,05 ml.





10. Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie. Odobratie viacerých dávok z jednej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.
Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/797/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. júl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok
Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 114,3 mg aflibercептu*.

Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 30,1 mg aflibercептu v 0,263 ml roztoku. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,07 ml obsahujúcej 8 mg aflibercептu.

Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 21 mg aflibercептu v 0,184 ml roztoku. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,07 ml obsahujúcej 8 mg aflibercептu.

* Aflibercept, je fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1 a vytvorený rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO) K1.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20 (E 432).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)
Číry až mierne opalizujúci bezfarebný až bledožltý, izo-osmotický roztok, pH 5,8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eylea je indikovaná dospelým na liečbu
- neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (nVPDM) (pozri časť 5.1)
- poškodenia zraku spôsobeného diabetickým edémom makuly (DEM) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného edémom makuly v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (oklúzia vetvy sietnicovej žily, oklúzia centrálnej sietnicovej žily a hemiretinálna venózna oklúzia (*Retinal Vein Occlusion*, RVO)) (pozri časť 5.1)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Eyleu musí podávať iba kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s intravitreálnymi injekciami.

Dávkovanie

nVPDM a DEM

Odporúčaná dávka je 8 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,07 ml roztoku. Dávkovanie je rovnaké pre indikácie nVPDM a DEM. Pri 8 mg dávke sa vyžaduje použitie Eyley 114,3 mg/ml.

Pacientom, ktorí začínaju liečbu, sa Eylea podáva ako 1 injekcia mesačne počas 3 po sebe nasledujúcich dávok. Intervaly medzi injekciami sa potom môžu predĺžiť až na každé 4 mesiace na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických výsledkov lekárom. Následne možno liečebné intervaly ešte viac predĺžiť až na 6 mesiacov, ako pri režime dávkovania „*treat and extend*“ (podávanie a predlžovanie intervalov), pričom sa majú udržiavať stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky (pozri časť 5.1).

U pacientov, ktorí boli predtým liečení Eyleou 40 mg/ml alebo inými anti-VEGF liekmi a prechádzajú na Eyleu 114,3 mg/ml, sa liečebný režim môže líšiť od režimu používaného u doteraz neliečených pacientov. Intervaly liečby sa majú určiť na základe zrakových a/alebo anatomických výsledkov (pozri časť 5.1).

- U pacientov so stabilnými zrakovými a anatomickými výsledkami sa predchádzajúce intervaly liečby môžu zachovať alebo predĺžiť po prvej injekcii Eyley 114,3 mg/ml, ako pri režime dávkovania „*treat-and-extend*“.
- U pacientov so suboptimálnymi zrakovými a/alebo anatomickými výsledkami sa liečba Eyleou 114,3 mg/ml môže začať 1 injekciou mesačne až do 3 po sebe nasledujúcich dávok, s následnou úpravou intervalov injekcií, ako pri režime dávkovania „*treat-and-extend*“.

Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, liečebný interval sa má primerane skrátiť na základe posúdenia lekára. Interval medzi 2 injekciami nemá byť kratší ako 1 mesiac.
Ak zrakové a/alebo anatomické výsledky naznačujú, že pokračujúca liečba neprináša pacientovi prospech, liečba Eyleou 114,3 mg/ml sa má ukončiť.

Eylea v mesačných dávkach 8 mg sa neskúmala pre viac než 3 po sebe nasledujúce dávky v štúdiách PULSAR (nVPDM) a PHOTON (DEM). Dostupné údaje podporujú podávanie viac ako 3 po sebe nasledujúcich mesačných dávok u niektorých pacientov, avšak údaje sú v súčasnosti obmedzené. Frekvencia monitorovacích návštev má vychádzať zo stavu pacienta a posúdenia lekára. Udalosti, pri ktorých sa má liečba prerušiť, pozri časť 4.4.

RVO

Odporúčaná dávka je 8 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,07 ml roztoku. Pri 8 mg dávke sa vyžaduje použitie Eyley 114,3 mg/ml.

Pacientom, ktorí začínajú liečbu, sa Eylea podáva ako 1 injekcia mesačne počas 3 po sebe nasledujúcich dávok. Intervaly medzi injekciami sa potom môžu predĺžiť na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických výsledkov lekárom (pozri časť 5.1).

U pacientov, ktorí boli predtým liečení Eyleou 40 mg/ml alebo inými anti-VEGF liekmi a prechádzajú na Eyleu 114,3 mg/ml, sa liečebný režim môže líšiť od režimu používaného u doteraz neliečených pacientov. Intervaly liečby sa majú určiť na základe zrakových a/alebo anatomických výsledkov (pozri časť 5.1).

- U pacientov so stabilnými zrakovými a anatomickými výsledkami sa predchádzajúce intervaly liečby môžu zachovať alebo predĺžiť po prvej injekcii Eyley 114,3 mg/ml, ako pri režime dávkovania „*treat-and-extend*“.
- U pacientov so suboptimálnymi zrakovými a/alebo anatomickými výsledkami sa liečba Eyleou 114,3 mg/ml môže začať 1 injekciou mesačne až do 3 po sebe nasledujúcich dávok, s následnou úpravou intervalov injekcií, ako pri režime dávkovania „*treat-and-extend*“.

Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, liečebný interval sa má primerane skrátiť na základe posúdenia lekára (pozri časť 5.1). Interval medzi 2 injekciami nemá byť kratší ako 1 mesiac. Ak zrakové a/alebo anatomické výsledky naznačujú, že pokračujúca liečba neprináša pacientovi prospech, liečba Eyleou 114,3 mg/ml sa má ukončiť.

Frekvencia monitorovacích návštev má vychádzať zo stavu pacienta a posúdenia lekára. Udalosti, pri ktorých sa má liečba prerušiť, pozri časť 4.4.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene
Žiadne špecifické klinické skúšania sa nevykonali u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.
Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky Eyley u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti
Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky Eyley u týchto pacientov.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Eyley 114,3 mg/ml u detí a dospievajúcich do 18 rokov neboli stanovené.
Použitie Eyley 114,3 mg/ml sa netýka pediatrickej populácie pre indikácie nVPDM, DEM a RVO.

Spôsob podávania

Eylea je len na intravitreálne podanie.

Intravitreálne podanie injekcií musí vykonať, v súlade s lekárskymi štandardmi a platnými postupmi, kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií. Vo všeobecnosti sa musí zabezpečiť adekvátna anestézia a asepsa, vrátane podania širokospektrálneho lokálneho mikrobicídneho prípravku (napr. jódovaný povidón sa nanáša na kožu okolo oka, očné viečko a povrch oka). Odporúča sa chirurgická dezinfekcia rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného spekula očného viečka (alebo náhrady).

Injekčná ihla sa zavádza 3,5 až 4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhýba sa horizontálnemu poludníku a smeruje do centra očnej gule. Potom sa aplikuje objem injekcie 0,07 ml. Pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére.

Okamžite po intravitreálnom podaní injekcie by mali byť pacienti monitorovaní kvôli zvýšeniu vnútroočného tlaku. Primeraný monitoring má pozostávať z kontroly perfúzie terča zrakového nervu alebo tonometrie. Ak je to potrebné, majú byť k dispozícii sterilné nástroje na paracentézu.

Po intravitreálnom podaní injekcie majú byť pacienti poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek symptómy nasvedčujúce endoftalmitídu (napr. bolesť oka, sčervenanie oka, fotofóbia, rozmazané videnie).

Každá injekčná liekovka alebo naplnená injekčná striekačka sa má použiť len na liečbu jedného oka. Po podaní injekcie zlikvidujte všetok nepoužitý liek alebo odpadový materiál v súlade s miestnymi požiadavkami.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Očná alebo periokulárna infekcia.
- Aktívny závažný vnútroočný zápal.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s intravitreálnymi injekciami

Intravitreálne injekcie, vrátane Eyley, sa spájali s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podávaní Eyley sa musia vždy používať primerané aseptické injekčné postupy. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite hlásili akékoľvek príznaky nasvedčujúce endoftalmitídu alebo ktorékoľvek udalosti uvedené vyššie.

Zvýšený vnútroočný tlak

V priebehu 60 minút po podaní intravitreálnej injekcie, vrátane injekcií Eyley, sa pozorovali prechodné zvýšenia vnútroočného tlaku (pozri časť 4.8). Vnútroočný tlak a perfúzia terča zrakového nervu sa preto musia primerane monitorovať a liečiť. Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s nedostatočne kontrolovaným glaukómom (nepodávajte Eyleu pokým je vnútroočný tlak ≥30 mmHg).

Imunogenita

Eylea je terapeutický proteín, preto je možná imunogenita s afliberceptom (pozri časť 5.1). Pacienti majú byť poučení, aby hlásili akékoľvek prejavy alebo príznaky nasvedčujúce vnútroočnému zápalu, napríklad bolesť, fotofóbiu alebo sčervenanie, ktoré môžu byť klinickým príznakom hypersenzitivity.

Systémové účinky

Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF sa hlásili systémové nežiaduce udalosti, vrátane mimoočného krvácania a arteriálnych tromboembolických príhod a existuje teoretické riziko, že môžu súvisieť s inhibíciou VEGF (pozri časť 4.8).
U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo infarkt myokardu, sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby nVPDM, DEM a RVO. Pri liečbe takýchto pacientov sa má postupovať s opatrnosťou.

Bilaterálna liečba

Bezpečnosť a účinnosť bilaterálnej liečby Eyleou 114,3 mg/ml na každé oko sa neskúmali (pozri časť 5.1). Ak sa bilaterálna liečba vykonáva súčasne, môže to viesť k zvýšenej systémovej expozícii, čo môže zvýšiť riziko systémových nežiaducich udalostí.

Súčasné použitie iných anti-VEGF

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o súčasnom používaní Eyley s inými anti-VEGF liekmi (systémovými alebo okulárnymi).

Prerušenie liečby

Liečba sa má prerušiť v prípade:
- poklesu najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) ≥ 30 písmen v porovnaní s posledným hodnotením zrakovej ostrosti
- regmatogénneho odlúčenia sietnice alebo makulárnych dier 3. alebo 4. stupňa
- diery sietnice
- subretinálneho krvácania postihujúceho stred foveálnej oblasti alebo ak je rozsah krvácania ≥ 50 % celkovej plochy lézie

- vykonaného alebo plánovaného intraokulárneho chirurgického zákroku počas predchádzajúcich alebo nasledujúcich 28 dní.

Trhlina v pigmentovom epiteli sietnice

Rizikové faktory spojené so vznikom trhliny v pigmentovom epiteli sietnice po liečbe anti-VEGF pri nVPDM zahŕňajú rozsiahle a/alebo vysoké odlúčenie pigmentového epitelu sietnice. Pri začatí liečby afliberceptom je potrebná opatrnosť u pacientov s týmito rizikovými faktormi trhlín v pigmentovom epiteli sietnice.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii Eyley 114,3 mg/ml (pozri časť 4.6).

Populácie, pre ktoré sú k dispozícii iba obmedzené údaje

U diabetických pacientov s HbA1c nad 12 % alebo s proliferatívnou diabetickou retinopatiou sú k dispozícii len obmedzené skúsenosti s liečbou.
Eylea sa neskúmala u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami ani u pacientov s inými súbežnými očnými ochoreniami, ako je napríklad odlúčenie sietnice alebo makulárna diera. Tiež nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou Eyleou u diabetických pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. Tento nedostatok informácií má zvážiť lekár pri ošetrovaní takýchto pacientov.

Informácia o pomocných látkach

Tento liek obsahuje 0,021 mg polysorbátu 20 v každej 0,07 ml dávke čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii Eyley 114,3 mg/ml.

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití afliberceptu u gravidných žien.
Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).
Eylea 114,3 mg/ml sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov u ľudí sa aflibercept môže v nízkych hladinách vylučovať do materského mlieka. Aflibercept je veľká molekula proteínu a očakáva sa, že množstvo lieku, ktoré dojča absorbuje bude minimálne. Účinok afliberceptu na dojčeného novorodenca/dieťa nie je známy. Ako preventívne opatrenie sa počas používania Eyley 114,3 mg/ml neodporúča dojčiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilite u ľudí. Výsledky zo štúdií na zvieratách s vysokou systémovou expozíciou naznačujú, že aflibercept môže narušiť fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Injekcia Eyley má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, vzhľadom k možným dočasným poruchám videnia súvisiacim s aplikáciou injekcie alebo očným vyšetrením. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým sa ich zrakové funkcie dostatočne nezlepšia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Závažné nežiaduce reakcie boli katarakta (7,1 %), zvýšený vnútroočný tlak (3,8 %), retinálne krvácanie (2,8 %), krvácanie do sklovca (1,1 %), subkapsulárna katarakta (0,6 %), trhlina v sietnici (0,5 %), nukleárna katarakta (0,4 %) a odlúčenie sietnice (0,4 %).

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených Eyleou 114,3 mg/ml boli katarakta (7,1 %), znížená zraková ostrosť (4,3 %), spojovkové krvácanie (4,0 %), zvýšený vnútroočný tlak (3,8 %), odlúčenie sklovca (3,5 %), zákaly sklovca (3,2 %) a retinálne krvácanie (2,8 %).

Bezpečnostný profil pozorovaný v 4 klinických štúdiách bol podobný u pacientov liečených Eyleou 114,3 mg/ml (N=1 808) a Eyleou 40 mg/ml (N=857) a u pacientov s nVPDM, DEM a RVO.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Populáciu na vyhodnotenie bezpečnosti tvorilo spolu 1 808 pacientov liečených Eyleou 114,3 mg/ml po dobu až 96 týždňov v 4 klinických štúdiách fázy II/III (CANDELA, PULSAR, PHOTON, QUASAR).
Nižšie popísané údaje o bezpečnosti zahŕňajú všetky nežiaduce reakcie pravdepodobne súvisiace s podaním injekcie alebo liekom samotným.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánového systému a frekvencie pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), neznáme (z dostupných údajov).
V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: **Všetky nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s nVPDM, DEM alebo RVO liečených Eyleou 114,3 mg/ml v klinických štúdiách fázy II/III alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh**

Trieda orgánového systému	**Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia**
Poruchy imunitného systému	Časté	precitlivenosť*
Poruchy oka	Časté	katarakta, zvýšený vnútroočný tlak, zákaly sklovca, odlúčenie sklovca, krvácanie do sklovca, retinálne krvácanie, znížená zraková ostrosť, bolesť oka, spojovkové krvácanie, bodkovitá keratitída, abrázia rohovky

	Menej časté	odlúčenie sietnice, trhlina v sietnici, trhlina v pigmentovom epiteli sietnice, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, uveitída, iritída, iridocyklitída, vitritída, kortikálna katarakta, nukleárna katarakta, subkapsulárna katarakta, erózia rohovky, rozmazané videnie, bolesť v mieste podania injekcie, pocit cudzieho telesa v očiach, zvýšené slzenie, krvácanie v mieste podania injekcie, hyperémia spojoviek, lentikulárne opacity, edém očného viečka, okulárna hyperémia, podráždenie v mieste podania injekcie, degenerácia sietnice, opuch rohovky
	Zriedkavé	slepota, endoftalmitída, podráždenie očného viečka
	Neznáme	skleritída**

* Hlásenia precitlivenosti zahŕňali vyrážku, svrbenie, žihľavku.

** Z hlásení po uvedení lieku na trh.

Nasledujúce nežiaduce reakcie Eyley 40 mg/ml sa považujú za očakávané aj pre Eyleu 114,3 mg/ml: abnormálne pocity v oku, porušenie epitelu rohovky, zápal prednej očnej komory, traumatická katarakta, hypopyon, závažné anafylaktické/anafylaktoidné reakcie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s triedou lieku
Arteriálne trombembolické príhody (ATEs) sú nežiaduce reakcie potenciálne súvisiace so systémovou inhibíciou VEGF. Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF existuje teoretické riziko ATEs, vrátane mozgovej príhody a infarktu myokardu. V klinických štúdiách s afliberceptom bola u pacientov s nVPDM, DEM a RVO pozorovaná nízka miera výskytu ATEs. Ani v jednej indikácii nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel medzi skupinami liečenými Eyleou 114,3 mg/ml a porovnávacími skupinami liečenými Eyleou 40 mg/ml.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie zvýšeným objemom injekcie môže zvýšiť vnútroočný tlak. Preto sa má v prípade predávkovania monitorovať vnútroočný tlak a ak to považuje ošetrujúci lekár za nevyhnutné, má sa začať primeraná liečba (pozri časti 4.4 a 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká/antineovaskularizačné liečivá, ATC kód: S01LA05

Aflibercept je rekombinantný fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1.

Aflibercept je tvorený rekombinantnou DNA technológiou v K1 bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Mechanizmus účinku

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor-A (VEGF-A) a placentárny rastový faktor (PlGF) sú členmi rodiny angiogénnych faktorov VEGF, ktoré môžu pôsobiť ako silné mitogénne, chemotaktické faktory a faktory vaskulárnej permeability endotelových buniek. VEGF pôsobí prostredníctvom dvoch receptorov tyrozínkináz; VEGFR-1 a VEGFR-2 prítomných na povrchu endotelových buniek. PlGF sa viaže iba na VEGFR-1, ktorý je prítomný aj na povrchu leukocytov. Nadmerná aktivácia týchto receptorov sprostredkovaná VEGF-A môže mať za následok patologickú neovaskularizáciu a nadmernú vaskulárnu permeabilitu. PlGF môže pôsobiť nezávisle na aktivovanie VEGFR-1 na podporu zápalovej reakcie v sietnici a je známe, že sa zvyšuje pri patologických stavoch ako nVPDM, diabetická retinopatia (DR), DEM a oklúzia retinálnej žily (RVO).

Farmakodynamické účinky

Aflibercept pôsobí ako solubilný náhradný receptor, ktorý viaže VEGF-A a PlGF s vyššou afinitou ako ich prirodzené receptory, a tým môže inhibovať väzbovosť a aktiváciu týchto analogických VEGF receptorov.
V štúdiách na zvieratách dokáže aflibercept zabrániť patologickej neovaskularizácii a priesakom z ciev v množstve rôznych modelov očného ochorenia.

nVPDM

nVPDM sa prejavuje patologickou choroidálnou neovaskularizáciou (CNV). Presakovanie krvi a tekutiny z CNV môže spôsobiť opuch sietnice a/alebo krvácanie pod sietnicu/do sietnice, čo vedie k strate zrakovej ostrosti.

Farmakodynamické účinky afliberceptu 114,3 mg/ml podávaného každých 12 týždňov (8Q12) a každých 16 týždňov (8Q16) sú opísané v porovnaní s afliberceptom 40 mg/ml podávaným každých 8 týždňov (2Q8) na indikáciu nVPDM. Tieto účinky sú znázornené ako zmena veľkosti CNV od východiskovej hodnoty do 12. týždňa; zmena celkovej plochy lézie oproti východiskovej hodnote do 48. 60. a 96. týždňa; a zmena v hrúbke strednej časti sietnice (CRT) oproti východiskovej hodnote.

V súhrnnej skupine pacientov liečených 8Q12 alebo 8Q16 boli zmenšenia CNV (priemerná hodnota LS na základe zmiešaného modelu pre opakované merania [*Mixed Model for Repeated Measurements*, MMRM]) v 12. týždni -1,63 mm^2 v porovnaní s -1,17 mm^2 u pacientov liečených 2Q8.

Farmakodynamické účinky sa vo všeobecnosti udržali do 156. týždňa.

Tabuľka 2: Farmakodynamický parameter (celkový analyzovaný súbor) v štúdii PULSAR

Výsledky účinnosti	Týždeň	Eylea 8Q12 (N=335)	Eylea 8Q16 (N=338)	Eylea 2Q8 (N=336)
Zmena celkovej plochy lézie oproti východiskovej hodnote [mm^2]				
Priemerná hodnota LS [A]	12	-0,55		-0,30
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [A,B]		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [A,B]		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95% CI) [A,B]		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

[A] Priemerná hodnota LS, IS a hodnota p na základe MMRM s východiskovým meraním ako kovariačnej premennej, liečebnou skupinou ako faktorom, premennými návštevou a stratifikáciou použitými na randomizáciu (geografický región, kategorická východisková BCVA) ako fixnými faktormi ako aj podmienkami pre interakciu medzi východiskovým meraním a návštevou a pre interakciu medzi liečbou a návštevou.

[B] Absolútny rozdiel je rozdiel skupín Eylea 8Q12 alebo 8Q16 mínus skupiny 2Q8, v uvedenom poradí.

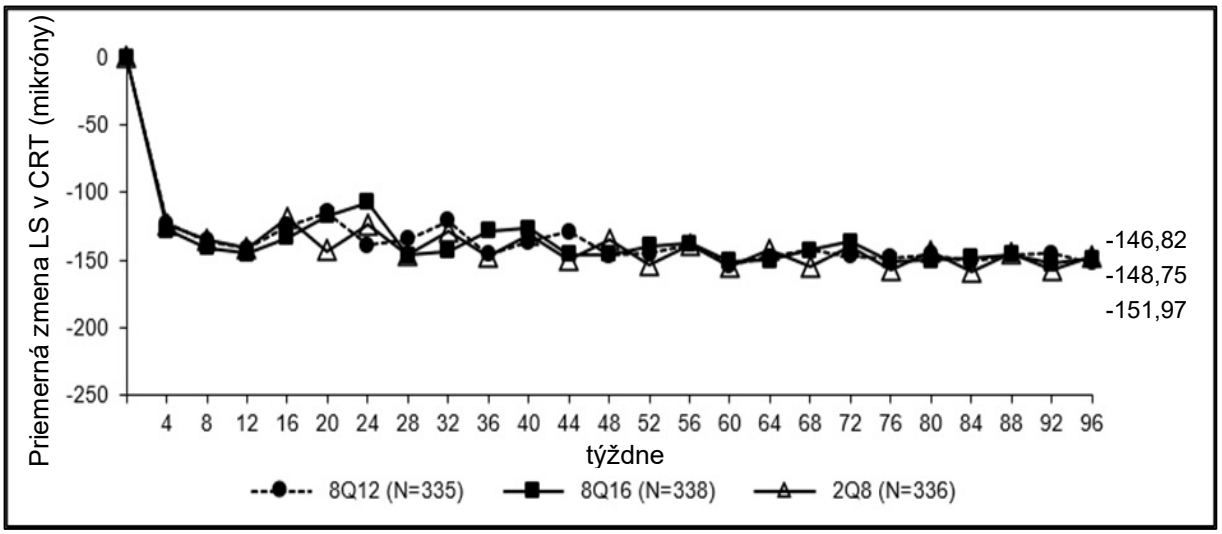
IS: Interval spoľahlivosti

LS: *Least square* (najmenší štvorec)

SD: *Standard Deviation* (smerodajná odchýlka)

SE: *Standard Error* (štandardná chyba)

Obrázok 1: Priemerná zmena LS v hrúbke strednej časti sietnice (CRT) oproti východiskovej hodnote do 96. týždňa (celkový analyzovaný súbor) v štúdii PULSAR



DEM

Diabetický edém makuly je charakterizovaný zvýšenou vazopermeabilitou a poškodením sietnicových kapilár, čo môže spôsobiť stratu zrakovej ostrosti.

Farmakodynamické účinky afliberceptu 114,3 mg/ml podávaného každých 12 týždňov (8Q12) a každých 16 týždňov (8Q16) sú opísané v porovnaní s afliberceptom 40 mg/ml podávaným každých 8 týždňov (2Q8) na indikáciu DEM. Tieto účinky sú znázornené ako zmena celkovej plochy lézie oproti východiskovému stavu do 48., 60. a 96. týždňa.

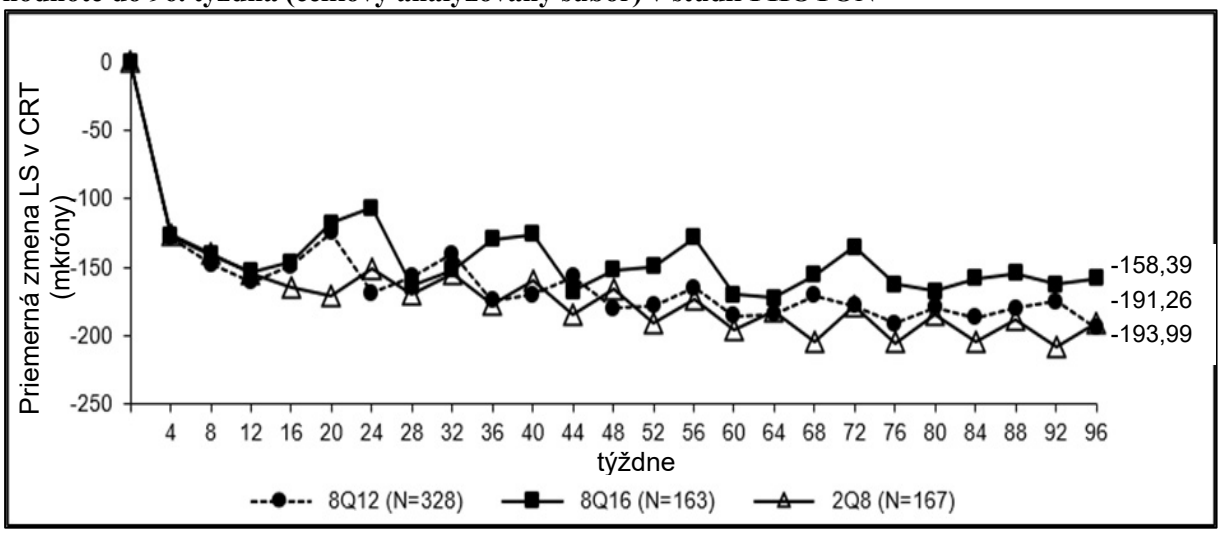
Farmakodynamické účinky sa vo všeobecnosti udržali do 156. týždňa.

Tabuľka 3: Farmakodynamický parameter (celkový analyzovaný súbor) v štúdii PHOTON

Výsledky účinnosti	Týždeň	Eylea 8Q12 (N=328)	Eylea 8Q16 (N=163)	Eylea 2Q8 (N=167)
Zmena celkovej plochy lézie oproti východiskovému stavu [mm^2]				
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

A Na základe meraní fluoresceínovou angiografiou
SD: *Standard Deviation* (smerodajná odchýlka)

Obrázok 2: Priemerná zmena LS v hrúbke strednej časti sietnice (CRT) oproti východiskovej hodnote do 96. týždňa (celkový analyzovaný súbor) v štúdii PHOTON



Imunogenita

Po podávaní Eyley 114,3 mg/ml počas až 96 týždňov sa protilátky proti Eylei 114,3 mg/ml zistili u 2,5 % až 4,4 % pacientov liečených na DEM a nVPDM. Nepozorovali sa žiadne dôkazy o vplyve protilátok proti lieku na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť.

RVO

Pri RVO dochádza k ischémii sietnice, čo je signálom uvoľňovania VEGF, ktorý následne destabilizuje tesné spojenia a vyvoláva proliferáciu endotelových buniek. Zvýšená tvorba VEGF je spojená s narušením hematoretinálnej bariéry a táto zvýšená cievna priepustnosť vedie k edému sietnice, stimulácii rastu endotelových buniek a neovaskularizácii.

Tabuľka 4: Farmakodynamický parameter (celkový analyzovaný súbor) v štúdii QUASAR

Výsledky účinnosti	Týždeň	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Zmena CRT oproti východiskovej hodnote [mikróny]			
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	36	-365,9 (239,9)	-397,3 (257,7)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		-370,9 (3,1)	-370,8 (3,9)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [A,B]		-0,1 (-10,0; 9,8)	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	64	-355,5 (239,5)	-373,0 (252,1)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		-361,1 (4,3)	-353,7 (5,2)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [A,B]		-7,4 (-20,7; 5,9)	

[A] Priemerná hodnota LS, IS a hodnota p na základe MMRM s východiskovým meraním CRT ako kovariačnej premennej, liečebnou skupinou ako faktorom, premennými návštevou a stratifikáciou použitými na randomizáciu (geografický región, kategorická východisková BCVA a typ RVO) ako fixnými faktormi ako aj podmienkami pre interakciu medzi východiskovým meraním a návštevou a pre interakciu medzi liečbou a návštevou.

[B] Absolútny rozdiel je rozdiel skupiny Eylea 8Q8/3 mínus skupina 2Q4.

IS: Interval spoľahlivosti

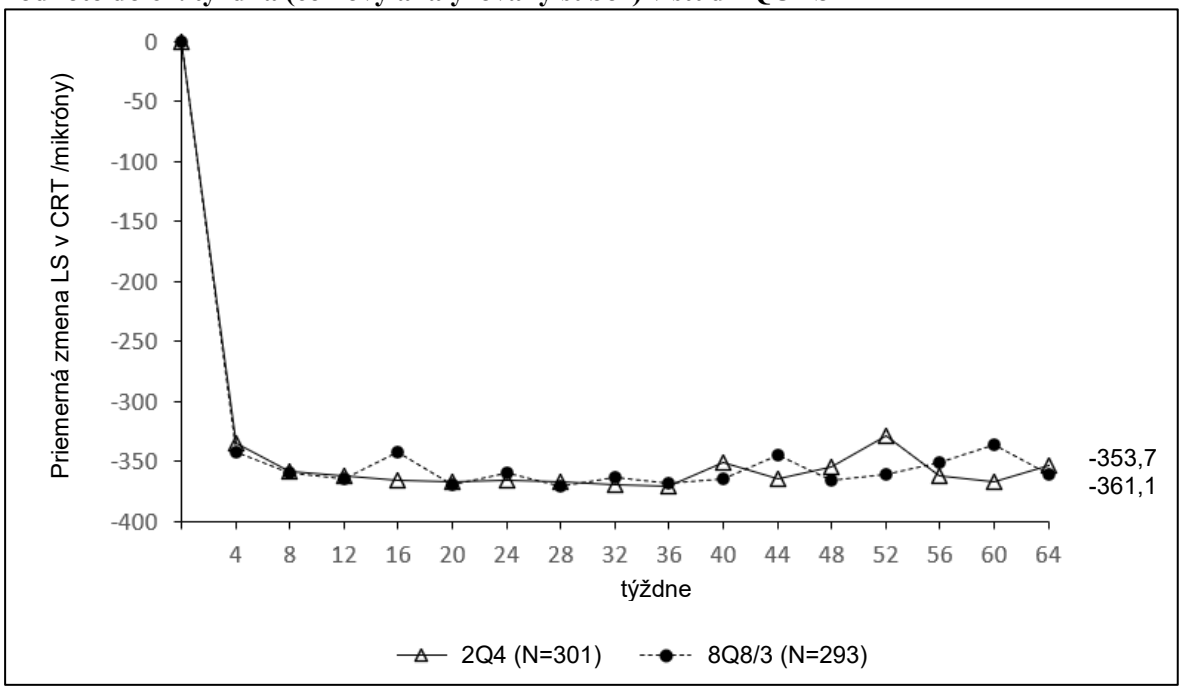
CRT: *Central retinal thickness* (hrúbka strednej časti sietnice)

LS: *Least square* (najmenší štvorec)

SD: *Standard deviation* (smerodajná odchýlka)

SE: *Standard error* (štandardná chyba)

Figure 3: Priemerná zmena LS v hrúbke strednej časti sietnice (CRT) oproti východiskovej hodnote do 64. týždňa (celkový analyzovaný súbor) v štúdii QUASAR



Klinická účinnosť a bezpečnosť

nVPDM

Ciele štúdie

Bezpečnosť a účinnosť Eyley 114,3 mg/ml sa hodnotili v randomizovanej, multicentrickej, dvojito maskovanej, aktívne kontrolovanej štúdii (PULSAR) u pacientov predtým neliečených na nVPDM.

Primárnym cieľom bolo zistiť, či liečba Eyleou 114,3 mg/ml v intervaloch 12 týždňov (8Q12) alebo 16 týždňov (8Q16) poskytuje non-inferiórnu zmenu najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) v porovnaní s Eyleou 40 mg/ml každých 8 týždňov u pacientov s nVPDM.
Sekundárnymi cieľmi bolo určiť účinok Eyley 114,3 mg/ml v porovnaní s Eyleou 40 mg/ml na anatomické a iné zrakové ukazovatele odpovede a vyhodnotiť bezpečnosť, imunogenitu a farmakokinetické vlastnosti aflibercептu.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena BCVA oproti východiskovému stavu meraná pomocou skóre písmen v štúdii včasnej liečby diabetickej retinopatie (*Early Treatment Diabetic Retinopaty Study*, ETDRS) v 48. týždni.
Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli zmena BCVA oproti východiskovému stavu v 60. týždni a podiel pacientov bez intraretinálnej tekutiny (*Intraretinal Fluid*, IRF) a bez subretinálnej tekutiny (*Subretinal Fluid*, SRF) v centrálnej foveálnej oblasti v 16. týždni.
Ďalšími sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli okrem iného podiel pacientov, ktorí získali aspoň 15 písmen v BCVA oproti východiskovému stavu v 48. týždni, podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre písmen v ETDRS aspoň 69 (približne 20/40 Snellenov ekvivalent) v 48. týždni, a zmena celkového skóre v dotazníku *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25* (NEI-VFQ-25) v 48. týždni oproti východiskovému stavu.

V štúdii PULSAR bolo liečených celkovo 1 009 pacientov. Pacienti boli zaradení v pomere 1:1:1 do 1 z 3 paralelných liečebných skupín:
1. Eylea 114,3 mg/ml podávaná každých 12 týždňov (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml podávaná každých 16 týždňov (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml podávaná každých 8 týždňov (2Q8)

Všetci pacienti dostali 3 úvodné injekcie pridelenej dávky v 4-týždňových intervaloch.
Podľa protokolu štúdie sa mal interval v skupinách 8Q12 a 8Q16 skrátiť, ak boli splnené obe nasledujúce kritériá:
1. strata > 5 písmen v BCVA od 12. týždňa a
2. zvýšenie o > 25 mikrónov v CRT od 12. týždňa alebo nové foveálne krvácanie alebo nová foveálna neovaskularizácia.

Okrem toho boli od 52. týždňa podľa protokolu štúdie pacienti v skupinách 8Q12 a 8Q16, u ktorých sa interval v 1. roku zachoval alebo skrátil, spôsobilí na predĺženie intervalu (v predĺženiach po 4 týždne), ak boli splnené nasledujúce kritériá:
1. strata < 5 písmen v BCVA od 12. týždňa a
2. žiadna tekutina v centrálnej foveálnej oblasti pri optickej koherentnej tomografii (OCT) a
3. žiadny nový nástup foveálneho krvácania alebo foveálnej neovaskularizácie.

U pacientov, ktorí nespĺňali kritériá na skrátenie alebo predĺženie intervalu, bol dávkovací interval zachovaný. Minimálny interval medzi injekciami bol vo všetkých skupinách 8 týždňov.
Pacienti s bilaterálnym ochorením boli spôsobilí dostávať liečbu Eyleou 40 mg/ml alebo iným anti-VEGF liekom do druhého oka.

Charakteristiky pacientov na začiatku liečby
Vek pacientov bol v rozsahu 50 až 96 rokov s priemerom 74,5 roka.
Približne 92 % (309/335) a 87 % (295/338) pacientov randomizovaných do skupín 8Q12 a 8Q16 bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 51 % (172/335) a 51 % (171/338) bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Výsledky
Pacienti v skupinách 8Q12, 8Q16 a 2Q8, ktorí dokončili 48. týždeň, dostali medián (priemerný počet) injekcií 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) a 7,0 (6,9), v uvedenom poradí.
V 48. týždni si v skupine 8Q12 79,4 % pacientov udržalo intervaly Q12, zatiaľ čo v skupine 8Q16 si 76,6 % pacientov udržalo intervaly Q16.
Pacienti v skupinách 8Q12, 8Q16 a 2Q8, ktorí dokončili 60. týždeň, dostali medián (priemerný počet) injekcií 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) a 9,0 (8,8), v uvedenom poradí.

V 60. týždni bolo 43,1 % pacientov v skupine 8Q12 zaradených na predĺženie liečebného intervalu na 16 týždňov a 38,5 % pacientov v skupine 8Q16 bolo zaradených na predĺženie liečebného intervalu na 20 týždňov.
Pacienti v skupinách 8Q12, 8Q16 a 2Q8, ktorí dokončili 96. týždeň, dostali medián (priemerný počet) injekcií 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) a 13,0 (12,8), v uvedenom poradí.
V 96. týždni si v združených skupinách 8Q12 a 8Q16 71,0 % pacientov udržalo liečebné intervaly ≥16 týždňov, 46,8 % pacientov udržalo liečebné intervaly ≥20 týždňov a 27,8 % pacientov udržalo liečebné intervaly 24 týždňov, pri zachovaní vizuálnych a anatomických výsledkov.

Ukázalo sa, že liečba 8Q12 a 8Q16 je non-inferiórna a je klinicky rovnocenná s liečbou 2Q8, čo sa týka primárneho koncového ukazovateľa účinnosti „priemerná zmena v BCVA v 48. týždni“ a kľúčového sekundárneho koncového ukazovateľa účinnosti „priemerná zmena v BCVA v 60. týždni“. Účinok liečby Eyleou 114,3 mg/ml v priemernej zmene BCVA sa udržal do 96. týždňa.

Okrem toho sa pre liečbu Eyleou (združené skupiny 8Q12a 8Q16) preukázala superiorita oproti liečbe 2Q8, čo sa týka kľúčového sekundárneho koncového ukazovateľa účinnosti „podiel pacientov bez intraretinálnej tekutiny (IRF) a bez subretinálnej tekutiny (SRF) v centrálnej foveálnej oblasti v 16. týždni“ (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti zo štúdie PULSAR

Výsledky účinnosti	Týždeň	Eylea 8Q12 (N=335)	Eylea 8Q16 (N=338)	Eylea 2Q8 (N=336)
Zmena v BCVA oproti východiskovému stavu meraná pomocou skóre písmen v ETDRS [D]				
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [A,B]		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
Hodnota p (jednostranný test hranica non-inferiority 4 písmená) [A,B]		0,0009	0,0011	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Rozdiel v priemernej hodnote (95 % IS) [A,B]		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
Hodnota p (jednostranný test hranica non-inferiority 4 písmená) [A,B]		0,0002	< 0,0001	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [A,B]		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Pacienti s IRF a bez SRF v centrálnej foveálnej oblasti [D]				
Podiel (LOCF)	16	63,3 %		51,6 %
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		11,7 % (5,3 %, 18,2 %)		
Hodnota p (jednostranný test superiority) [B, C]		0,0002		
Podiel (LOCF)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Upravený rozdiel v podiele (95% IS) [B,C]		11,7 % (4,5 %, 18,9 %)	7,5 % (0,1 %, 14,8 %)	
Podiel (LOCF)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Upravený rozdiel v podiele (95% IS) [B,C]		0,0 % (-6,6 %, 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %, 4,4 %)	
Podiel (LOCF)	96	69,6%	63,6%	66,5%
Upravený rozdiel v podiele (95% IS) [B,C]		3,0% (-4,1%; 10,1%)	-3,0% (-10,2%; 4,2%)	
Pacienti dosahujúci skóre písmen v ETDRS najmenej 69 (približne 20/40 Snellenov ekvivalent) [D]				
Podiel (LOCF)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		-0,2 % (-6,6 %, 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %, 4,0 %)	
Podiel (LOCF)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		-1,1 % (-7,5 %, 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %, 4,1 %)	
Podiel (LOCF)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Upravený rozdiel v podiele (95% IS) [B,C]		-2,7% (-9,4%; 4,0%)	-2,4% (-9,1%; 4,2%)	
Pacienti, ktorí získali aspoň 15 písmen v BCVA oproti východiskovému stavu [D]				
Podiel (LOCF)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		-1,7 % (-7,8 %, 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %, 5,1 %)	
Podiel (LOCF)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		0,1 % (-6,2 %, 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %, 5,5 %)	

Výsledky účinnosti	Týždeň	Eylea 8Q12 (N=335)	Eylea 8Q16 (N=338)	Eylea 2Q8 (N=336)
Podiel (LOCF)	96	22,2%	22,8%	24,2%
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		-2,4% (-8,4%; 3,6%)	-2,0% (-8,0%; 4,1%)	
Posledné plánované liečebné intervaly				
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q12 [E]				
Podiel (združené skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	87,8%		n/a
Podiel		86,6%	89,0%	n/a
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q16 [E]				
Podiel (združené skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	71,0%		n/a
Podiel		63,6%	78,4%	n/a
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q20 [E]				
Podiel (združené skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	46,8%		n/a
Podiel		40,5%	53,1%	n/a
Pacienti v liečebnom intervale Q24 [E]				
Podiel (združené skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	27,8%		n/a
Podiel		24,7%	30,8%	n/a

[A] Priemerná hodnota LS, IS a hodnota p na základe MMRM s meraním východiskovej najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) ako kovariačnej premennej, liečebnou skupinou ako faktorom, premennými návštevou a stratifikáciou použitými na randomizáciu (geografický región, kategorická východisková BCVA) ako fixnými faktormi, ako aj podmienkami pre interakciu medzi východiskovou BCVA a návštevou a pre interakciu medzi liečbou a návštevou.

[B] Absolútny rozdiel je rozdiel skupín Eylea 8Q12 alebo 8Q16 mínus skupiny 2Q8, v uvedenom poradí.

[C] Mantel-Haenszelov vážený rozdiel v liečbe so stratifikačnými premennými použitými pri randomizácii (geografický región, kategorická východisková BCVA) a IS vypočítaným pomocou normálnej aproximácie.

[D] Celkový analyzovaný súbor

[E] Súbor pre bezpečnostnú analýzu; pacienti považovaní za ukončených pre daný časový bod

IS: Interval spoľahlivosti

LOCF: *Last Observation Carried Forward* (posledné dokumentované vyšetrenie)

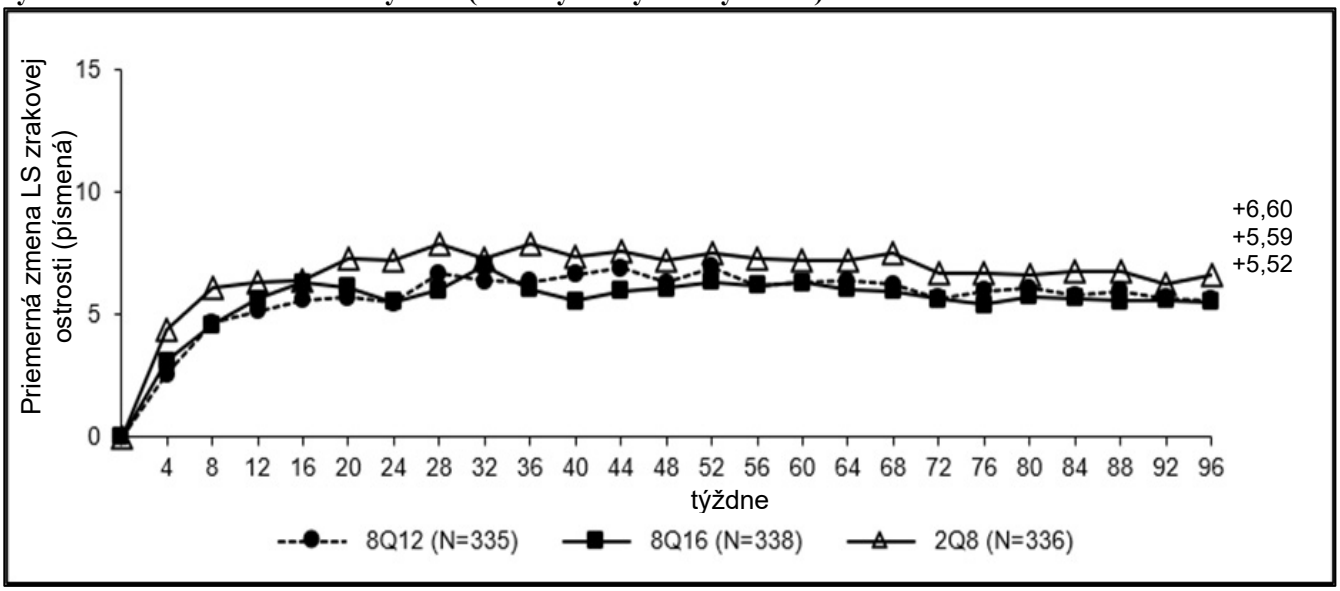
LS: *Least square* (najmenší štvorec)

SD: *Standard Deviation* (smerodajná odchýlka)

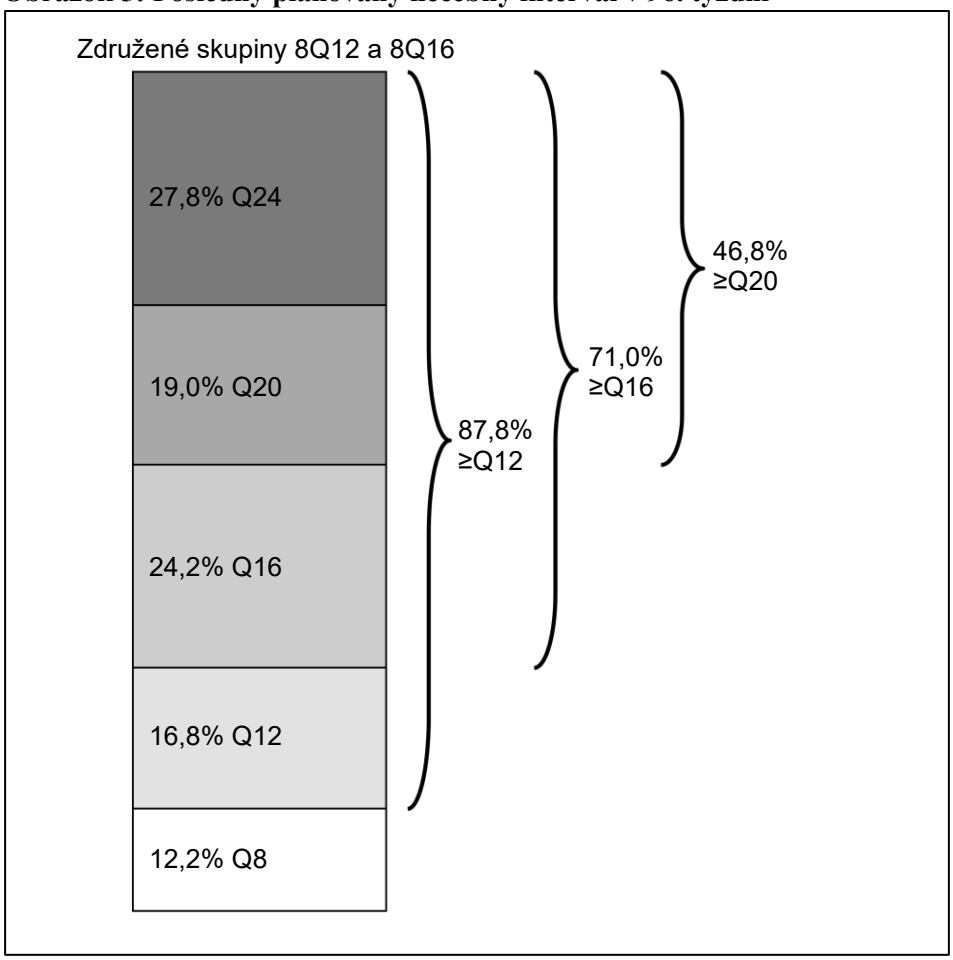
SE: *Standard Error* (štandardná chyba)

Liečebné intervaly sa analyzovali vopred špecifikovaným exploratívnym spôsobom.

Obrázok 4: Priemerná zmena LS v BCVA meraná pomocou skóre ETDRS písmen oproti východiskovému stavu do 96. týždňa (celkový analyzovaný súbor) v štúdii PULSAR



Obrázok 5: Posledný plánovaný liečebný interval v 96. týždni



Aflibercept vo všetkých dávkach (8Q12, 8Q16, 2Q8) preukázal významné zvýšenie oproti východiskovému stavu vo vopred špecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli účinnosti dotazníka *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25).
Medzi skupinami 8Q12, 8Q16 a 2Q8 neboli zistené žiadne klinicky významné rozdiely v zmenách celkového skóre NEI VFQ-25 v 48. a 96. týždni oproti východiskovému stavu.

Výsledky účinnosti v hodnotiteľných podskupinách pre vek, pohlavie, geografickú oblasť, etnický pôvod, rasu, východiskovú BCVA a typ lézie boli v súlade s výsledkami v celkovej populácii. Účinnosť sa vo všeobecnosti udržala do 96. týždňa.

Výsledky – predĺžená fáza štúdie PULSAR

Na konci hlavnej fázy štúdie v 96. týždni mohli byť pacienti zaradení do 60-týždňovej, otvorenej predĺženej fázy. 417 pacientov pôvodne zaradených do skupín 8Q12 a 8Q16 pokračovalo v liečbe Eyleou 114,3 mg/ml, pri zachovaní svojich posledných intervalov. 208 pacientov pôvodne zaradených do skupiny 2Q8 na začiatku štúdie prešlo na liečbu Eyleou 114,3 mg/ml, pričom sa začalo v 12-týždňových intervaloch. Liečebné intervaly sa mohli ďalej upraviť na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických výsledkov lekárom.
U pacientov pôvodne zaradených do skupín 8Q12 a 8Q16 sa liečebný účinok Eyley 114,3 mg/ml vo všeobecnosti udržal počas 3 rokov (156. týždeň). Priemerná zmena LS oproti východiskovému stavu BCVA v združených skupinách 8Q12 a 8Q16 bola +3,41 písmen a v CRT 148,05 mikrónov v 156. týždni.
U pacientov pôvodne zaradených do skupiny 2Q8 bol účinok liečby liekom Eylea 114,3 mg/ml podobný. Priemerná zmena LS oproti východiskovému stavu BCVA bola +4,58 písmen a v CRT 145,21 mikrónov v 156. týždni.
Pacienti v skupinách 8Q12 a 8Q16, ktorí dokončili 156. týždeň, dostali medián (priemerný počet) injekcií 13,0 (13,5) a 11,0 (12,2), v uvedenom poradí.

Pacienti, ktorí prešli na Eyleu 114,3 mg/ml a dokončili 156. týždeň, dostali celkový medián (priemerný počet) injekcií 18,0 (17,7), z ktorých 5,0 (4,9) injekcií bolo podaných po prechode na Eyleu 114,3 mg/ml v priebehu 60 týždňov predĺženej fázy štúdie.

Celkový bezpečnostný profil v predĺženej fáze bol podobný profilu pozorovanému v hlavnej fáze.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti z predĺženej fázy štúdie PULSAR v 156. týždni

Výsledky účinnosti	**8Q12 pokračovanie s Eylea 114,3 mg/ml (N = 185)**	**8Q16 pokračovanie s Eylea 114,3 mg/ml (N = 190)**	**2Q8 prechod na Eylea 114,3 mg/ml (N = 208)**
Zmena v BCVA oproti východiskovému stavu (priemerná hodnota LS)	+3,57 písmen	+3,23 písmen	+4,58 písmen
Zmena CRT oproti východiskovému stavu (priemerná hodnota LS)	-148,42 mikrónov	-147,54 mikrónov	-145,.21 mikrónov
Posledný plánovaný liečebný interval [A]			
≥12 týždňov	76,2%	78,4%	78,5%
≥16 týždňov	53,5%	62,1%	42,5%
≥20 týždňov	37,8%	42,6%	16,1%
24 týždňov	23,8%	24,2%	NA [B]

[A] na základe pacientov, ktorí dokončili 156. týždeň

[B] NA pre pacientov pôvodne randomizovaných do skupiny 2Q8, z dôvodu dizajnu/dĺžky štúdie

DEM

Ciele štúdie
Bezpečnosť a účinnosť Eyley 114,3 mg/ml sa hodnotili v randomizovanej, multicentrickej, dvojito maskovanej, aktívne kontrolovanej štúdii (PHOTON) u pacientov s DEM.

Primárnym cieľom bolo zistiť, či liečba Eyleou 114,3 mg/ml v intervaloch 12 týždňov (8Q12) alebo 16 týždňov (8Q16) poskytuje non-inferiórnu zmenu BCVA v porovnaní s Eyleou 40 mg/ml každých 8 týždňov.
Sekundárnymi cieľmi bolo určiť účinok Eyley 114,3 mg/ml v porovnaní s Eyleou 40 mg/ml na anatomické a iné zrakové ukazovatele odpovede a zhodnotiť bezpečnosť, imunogenitu a farmakokinetické vlastnosti aflibercepu.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena BCVA oproti východiskovému stavu meraná pomocou skóre písmen v štúdii včasnej liečby diabetickej retinopatie (ETDRS) v 48. týždni.
Jedným z kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov bola zmena BCVA oproti východiskovému stavu v 60. týždni.
Ďalšími sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli okrem iného podiel pacientov, ktorí získali aspoň 15 písmen v BCVA oproti východiskovému stavu v 48. týždni, podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre písmen v ETDRS aspoň 69 (približne 20/40 Snellenov ekvivalent) v 48. týždni, a zmena celkového skóre v dotazníku *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25* (NEI-VFQ-25) v 48. týždni oproti východiskovému stavu.

V štúdii PHOTON bolo liečených celkovo 658 pacientov. Pacienti boli priradení v pomere 2:1:1 do 1 z 3 paralelných liečebných skupín:
1. Eylea 114,3 mg/ml podávaná každých 12 týždňov (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml podávaná každých 16 týždňov (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml podávaná každých 8 týždňov (2Q8)

Pacienti, ktorí prešli z iných anti-VEGF liekov na Eyleu 114,3 mg/ml, dostali poslednú injekciu predchádzajúcej liečby najmenej 12 týždňov pred začatím liečby Eyleou 114,3 mg/ml.

Všetci pacienti v skupinách 8Q12 a 8Q16 dostali 3 úvodné injekcie a všetci pacienti v skupine 2Q8 dostali 5 úvodných injekcií v 4-týždňových intervaloch.
Podľa protokolu štúdie sa mal interval v skupinách 8Q12 a 8Q16 skrátiť, ak boli splnené obe nasledujúce kritériá:
1. strata > 10 písmen v BCVA od 12. týždňa v súvislosti s pretrvávajúcim alebo zhoršujúcim sa DEM a
2. zvýšenie o > 50 mikrónov v CRT od 12. týždňa.

Okrem toho boli od 52. týždňa podľa protokolu štúdie pacienti v skupinách 8Q12 a 8Q16, u ktorých sa interval v 1. roku zachoval alebo skrátil, spôsobilí na predĺženie intervalu (v predĺženiach po 4 týždne), ak boli splnené nasledujúce kritériá:
1. strata < 5 písmen v BCVA od 12. týždňa a
2. CRT < 300 mikrónov na SD-OCT (alebo < 320 mikrónov, ak meranie zahŕňalo RPE).

U pacientov, ktorí nespĺňali kritériá na skrátenie alebo predĺženie intervalu, bol dávkovací interval zachovaný. Minimálny interval medzi injekciami bol vo všetkých skupinách 8 týždňov.
Pacienti s bilaterálnym ochorením boli spôsobilí dostávať liečbu Eyleou 40 mg/ml do druhého oka.

Charakteristiky pacientov na začiatku liečby
Vek pacientov bol v rozsahu od 24 do 90 rokov s priemerom 62,3 roka.
Približne 44 % (143/328) a 44 % (71/163) pacientov randomizovaných do skupín 8Q12 a 8Q16 bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 11 % (36/328) a 14 % (14/163) bolo vo veku 75 rokov alebo starších.
Podiel pacientov, ktorí boli predtým liečení na DEM, bol v jednotlivých liečebných skupinách vyvážený (43,6 % v skupine 8Q12, 43,6 % v skupine 8Q16, 44,3 % v skupine 2Q8).

Výsledky
Pacienti v skupinách 8Q12, 8Q16 a 2Q8, ktorí dokončili 48. týždeň, dostali medián (priemerný počet) injekcií 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) a 8,0 (7,9), v uvedenom poradí.
V 48. týždni si v skupine 8Q12 91,0 % pacientov udržalo intervaly Q12, zatiaľ čo v skupine 8Q16 si 89,1 % pacientov udržalo intervaly Q16.
Pacienti v skupinách 8Q12, 8Q16 a 2Q8, ktorí dokončili 60. týždeň, dostali medián (priemerný počet) injekcií 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) a 10,0 (9,8), v uvedenom poradí. V 60. týždni bolo 42,6 % pacientov v skupine 8Q12 zaradených na predĺženie liečebného intervalu na 16 týždňov a 34,2 % pacientov v skupine 8Q16 bolo zaradených na predĺženie liečebného intervalu na 20 týždňov.
Pacienti v skupinách 8Q12, 8Q16 a 2Q8, ktorí dokončili 96. týždeň, dostali medián (priemerný počet) injekcií 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) a 14,0 (13,8), v uvedenom poradí.
V 96. týždni si v združených skupinách 8Q12 a 8Q16 72,4 % pacientov udržalo liečebné intervaly ≥16 týždňov, 44,3 % pacientov udržalo liečebné intervaly ≥20 týždňov a 26,8 % pacientov udržalo liečebné intervaly 24 týždňov, pri zachovaní vizuálnych a anatomických výsledkov.

Ukázalo sa, že liečba Eyleou (obe skupiny 8Q12 aj 8Q16) je non-inferiórna a je klinicky rovnocenná s liečbou 2Q8, čo sa týka primárneho koncového ukazovateľa účinnosti „priemerná zmena v BCVA v 48. týždni“ a kľúčového sekundárneho koncového ukazovateľa účinnosti „priemerná zmena v BCVA v 60. týždni“. Účinok liečby Eyleou 114,3 mg/ml v priemernej zmene BCVA sa udržal do 96.týždňa.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti zo štúdie PHOTON

Výsledky účinnosti	Týždeň	Eylea 8Q12 (N=328)	Eylea 8Q16 (N=163)	Eylea 2Q8 (N=167)
Zmena v BCVA oproti východiskovému stavu meraná pomocou skóre písmen v ETDRS [D]				
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [A,B]		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-hodnota (jednostranný test non-inferiority pri rezerve 4 písmen) [A,B]		< 0,0001	0,0031	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [A,B]		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
Hodnota p (jednostranný test hranica non-inferiority 4 písmená) [A,B]		0,0003	0,0122	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Priemerná hodnota LS (SE) [A]		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [A,B]		0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
Pacienti dosahujúci skóre písmen v ETDRS najmenej 69 (približne 20/40 Snellenov ekvivalent) [D]				
Podiel (LOCF)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		2,45 % (-6,47 %, 11,36 %)	-0,67 % (-11,16%, 9,82 %)	
Podiel (LOCF)	60	64,7 %	62,0 %	60,6 %
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		4,34 % (-4,72 %, 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %, 12,17 %)	
Podiel (LOCF)	96	66,9%	61,3%	63,0%
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		4,01% (-4,99%; 13,01%)	-1,51% (-11,91%; 8,89%)	
Pacienti, ktorí získali aspoň 15 písmen v BCVA oproti východiskovému stavu [D]				
Podiel (LOCF)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		-4,64 % (-12,30 %, 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %, 1,17 %)	
Podiel (LOCF)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		-5,01 % (-13,04 %, 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %, -2,29 %)	
Podiel (LOCF)	96	24,5%	19,6%	26,1%
Upravený rozdiel v podiele (95 % IS) [B,C]		-1,88% (-10,03%; 6,28%)	-7,07% (-15,94%; 1,80%)	
Posledné plánované liečebné intervaly				
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q12 [E]				
Podiel (združené skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	92,9%		n/a
Podiel		91,8%	95,0%	n/a
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q16 [E]				
Podiel (združené skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	72,4%		n/a
Podiel		64,1%	87,8%	n/a

Výsledky účinnosti	Týždeň	Eylea 8Q12 (N=328)	Eylea 8Q16 (N=163)	Eylea 2Q8 (N=167)
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q20 [E]				
Podiel (združené skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	44,3%		n/a
Podiel		43,0%	46,8%	n/a
Pacienti v liečebnom intervale Q24 [E]				
Podiel (združené skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	26,8%		n/a
Podiel		23,8%	32,4%	n/a

[A] Priemerná hodnota LS, IS a hodnota p na základe MMRM s meraním východiskovej najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) ako kovariačnej premennej, liečebnou skupinou ako faktorom, premennými návštevou a stratifikáciou použitými na randomizáciu (geografický región, kategorická východisková BCVA) ako fixnými faktormi, ako aj podmienkami pre interakciu medzi východiskovou BCVA a návštevou a pre interakciu medzi liečbou a návštevou.

[B] Absolútny rozdiel je rozdiel skupín Eylea 8Q12 alebo 8Q16 mínus skupiny 2Q8, v uvedenom poradí.

[C] Mantel-Haenszelov vážený rozdiel v liečbe so stratifikačnými premennými použitými pri randomizácii (geografický región, kategorická východisková BCVA) a IS vypočítaným pomocou normálnej aproximácie.

[D] Celkový analyzovaný súbor

E Súbor pre bezpečnostnú analýzu; pacienti považovaní za ukončených pre daný časový bod

IS: Interval spoľahlivosti

LOCF: *Last Observation Carried Forward* (posledné dokumentované vyšetrenie)

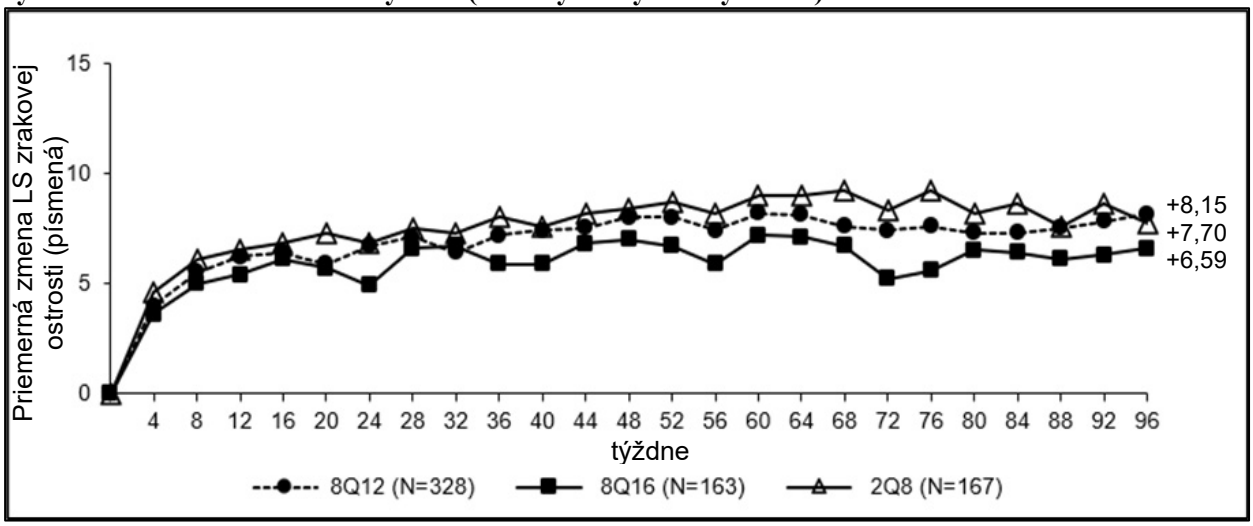
LS: *Least square* (najmenší štvorec)

SD: *Standard Deviation* (smerodajná odchýlka)

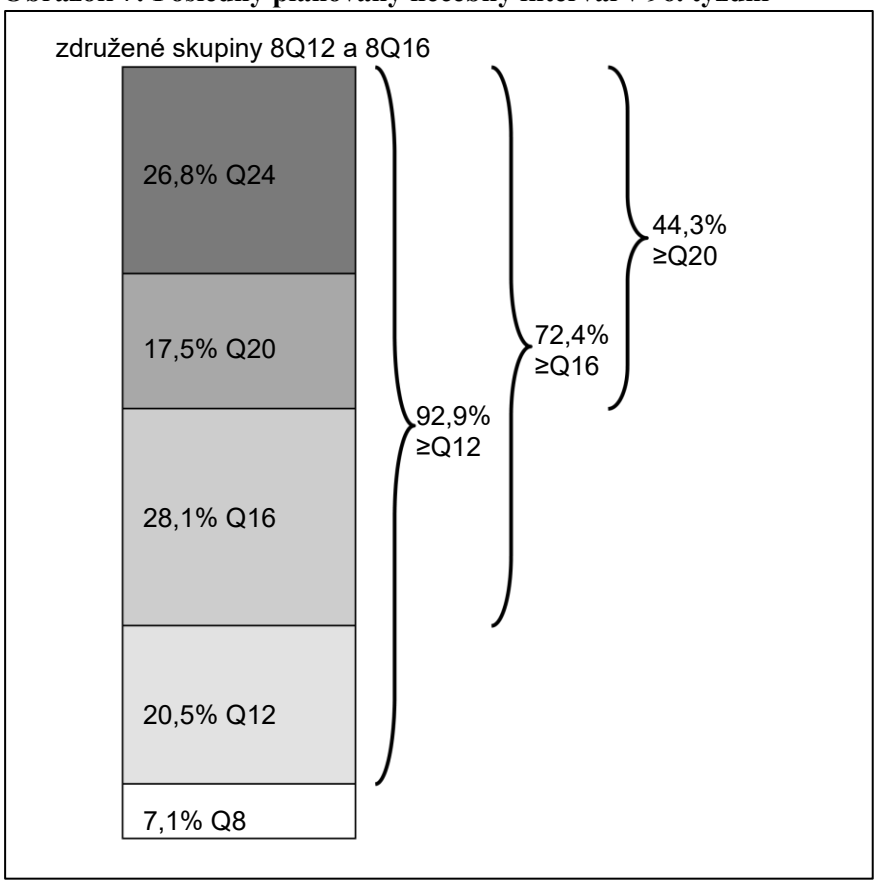
SE: *Standard Error* (štandardná chyba)

Liečebné intervaly sa analyzovali vopred špecifikovaným exploratívnym spôsobom.

Obrázok 6: Priemerná zmena LS v BCVA meraná pomocou skóre ETDRS písmen oproti východiskovému stavu do 96. týždňa (celkový analyzovaný súbor) v štúdii PHOTON



Obrázok 7: Posledný plánovaný liečebný interval v 96. týždni



Eylea vo všetkých dávkach (8Q12, 8Q16, 2Q8) preukázala významné zvýšenie oproti východiskovému stavu vo vopred špecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli účinnosti dotazníka *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25).
Medzi skupinami 8Q12, 8Q16 a 2Q8 neboli zistené žiadne klinicky významné rozdiely v zmenách celkového skóre NEI VFQ-25 v 48. a 96. týždni oproti východiskovému stavu.

Výsledky účinnosti v hodnotených podskupinách pre vek, pohlavie, geografickú oblasť, etnický pôvod, rasu, východiskovú BCVA a východiskovú CRT a predchádzajúcu liečbu DEM boli v súlade s výsledkami v celkovej populácii.
Účinnosť sa vo všeobecnosti udržala do 96. týždňa.

Účinky liečby v podskupine predtým liečených pacientov boli podobné účinkom pozorovaným u pacientov, ktorí predtým neboli liečení.

Výsledky – predĺžená fáza štúdie PHOTON

Na konci hlavnej fázy štúdie v 96. týždni mohli byť pacienti zaradení do 60-týždňovej, otvorenej predĺženej fázy. 195 pacientov pôvodne zaradených do skupín 8Q12 a 8Q16 pokračovalo v liečbe Eyleou 114,3 mg/ml, pri zachovaní svojich posledných intervalov. 70 pacientov pôvodne zaradených do skupiny 2Q8 na začiatku štúdie prešlo na liečbu Eyleou 114,3 mg/ml, pričom sa začalo v 12-týždňových intervaloch. Liečebné intervaly sa mohli ďalej upraviť na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických výsledkov lekárom.
U pacientov pôvodne zaradených do skupín 8Q12 a 8Q16 sa liečebný účinok Eyley 114,3 mg/ml vo všeobecnosti udržal počas 3 rokov (156. týždeň). Priemerná zmena LS oproti východiskovému stavu BCVA v združených skupinách 8Q12 a 8Q16 bola +7,2 písmen a v CRT -192,4 mikrónov v 156. týždni.
U pacientov pôvodne zaradených do skupiny 2Q8 bol účinok liečby liekom Eylea 114,3 mg/ml podobný. Priemerná zmena LS oproti východiskovému stavu BCVA bola +6,5 písmen a v CRT -197,4 mikrónov v 156. týždni.

Pacienti v skupinách 8Q12 a 8Q16, ktorí dokončili 156. týždeň, dostali medián (priemerný počet) injekcií 13,0 (13,2) a 11,0 (11,4), v uvedenom poradí.
Pacienti, ktorí prešli na Eyleu 114,3 mg/ml a dokončili 156. týždeň, dostali celkový medián (priemerný počet) injekcií 19,0 (18,6), z ktorých 5,0 (4,8) injekcií bolo podaných po prechode na Eyleu 114,3 mg/ml v priebehu 60 týždňov predĺženej fázy štúdie.

Celkový bezpečnostný profil v predĺženej fáze bol podobný profilu pozorovanému v hlavnej fáze.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti z predĺženej fázy štúdie PHOTON v 156. týždni

Výsledky účinnosti	**8Q12 pokračovanie s Eylea 114,3 mg/ml (N = 103)**	**8Q16 pokračovanie s Eylea 114,3 mg/ml (N = 49)**	**2Q8 prechod na Eylea 114,3 mg/ml (N = 70)**
Zmena v BCVA oproti východiskovému stavu (priemerná hodnota LS)	+6,8 písmen	+8,1 písmen	+6,5 písmen
Zmena CRT oproti východiskovému stavu (priemerná hodnota LS)	-190,3 mikrónov	-198,1 mikrónov	-197,4 mikrónov
Posledný plánovaný liečebný interval [A]			
≥12 týždňov	85,4%	91,8%	82,8%
≥16 týždňov	62,1%	81,6%	50,0%
≥20 týždňov	40,8%	63,3%	19,0%
24 týždňov	20,4%	42,9%	NA [B]

[A] na základe pacientov, ktorí dokončili 156. týždeň
[B] NA pre pacientov pôvodne randomizovaných do skupiny 2Q8, z dôvodu dizajnu/dĺžky štúdie

RVO

Ciele štúdie
Bezpečnosť a účinnosť Eyley 114,3 mg/ml sa hodnotili v randomizovanej, multicentrickej, dvojito maskovanej, aktívne kontrolovanej štúdii (QUASAR) u predtým neliečených pacientov s edémom makuly v dôsledku RVO.

Primárnym cieľom bolo zistiť, či liečba Eyleou 114,3 mg/ml v intervaloch 8 týždňov (8Q8) poskytuje non-inferiórnu zmenu najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) v porovnaní s Eyleou 40 mg/ml každé 4 týždne (2Q4).
Sekundárne ciele zahŕňali určenie toho, či liečba 8Q8 vyžaduje menej injekcií v porovnaní s 2Q4, určenie účinku Eyley 114,3 mg/ml v porovnaní s Eyleou 40 mg/ml na anatomické a iné zrakové ukazovatele odpovede a vyhodnotenie bezpečnosti a farmakokinetických vlastností aflibercepu.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena BCVA oproti východiskovému stavu meraná pomocou skóre písmen v štúdii včasnej liečby diabetickej retinopatie (ETDRS) v 36. týždni.
Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bol počet aktívnych injekcií od východiskového stavu do 64. týždňa.
Ďalšími sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli okrem iného počet aktívnych injekcií od východiskového stavu do 36. týždňa, podiel pacientov, ktorí získali aspoň 15 písmen v BCVA oproti východiskovému stavu v 36. týždni, podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre písmen ETDRS aspoň 69 (približne 20/40 Snellenov ekvivalent) v 36. týždni a zmena celkového skóre v dotazníku *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25* (NEI-VFQ-25) v 36. týždni oproti východiskovému stavu.

V štúdii QUASAR bolo liečených celkovo 892 pacientov. Pacienti boli priradení v pomere 1:1:1 do 1 z 3 paralelných liečebných skupín:
1. Eylea 114,3 mg/ml podávaná každých 8 týždňov, po 3 úvodných injekciách v 4-týždňových intervaloch (8Q8/3)
2. Eylea 114,3 mg/ml podávaná každých 8 týždňov, po 5 úvodných injekciách v 4-týždňových intervaloch (8Q8/5)
3. Eylea 40 mg/ml podávaná každé 4 týždne (2Q4)

Od 16. týždňa (8Q8/3), 24. týždňa (8Q8/5) a 40. týždňa (2Q4, ak bol predtým predĺžený na Q8) boli pacienti spôsobilí na skrátenie dávkovacieho intervalu o 4 týždne, ak boli pri návšteve dávkovania splnené obe nasledujúce kritériá:
1. strata > 5 písmen v BCVA oproti referenčnej návšteve
2. zvýšenie o > 50 mikrónov v CRT oproti referenčnej návšteve.

Predĺženie intervalu bolo povolené od 32. týždňa (2Q4 a 8Q8/3) alebo 40. týždňa (8Q8/5) v predĺženiach po 4 týždne, ak boli pri návšteve dávkovania splnené obe nasledujúce kritériá:
1. strata < 5 písmen v BCVA oproti referenčnej návšteve a
2. CRT < 320 mikrónov na SD-OCT (alebo < 300 mikrónov pri vylúčení RPE).

Referenčné návštevy boli v 12. týždni pre 8Q8/3 a 20. týždni pre 8Q8/5 a 2Q4.

U pacientov, ktorí nespĺňali kritériá na skrátenie alebo predĺženie intervalu, bol dávkovací interval zachovaný. Minimálny interval medzi injekciami bol vo všetkých skupinách 4 týždne.

Pacienti s bilaterálnym ochorením boli spôsobilí dostávať liečbu Eyleou 40 mg/ml alebo iným anti- VEGF liekom do druhého oka.

Charakteristiky pacientov na začiatku liečby
Vek pacientov bol v rozsahu 23 až 95 rokov s priemerom 65,9 roka.
Približne 57 % (168/293) a 57 % (170/298) pacientov randomizovaných do skupín 8Q8/3 a 8Q8/5 bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 26 % (76/293) a 25 % (74/298) bolo vo veku 75 rokov alebo starších.
425 (48 %) zaradených pacientov malo CRVO/HRVO a 467 (52 %) malo BRVO. Podiely pacientov podľa podtypu boli v jednotlivých liečebných skupinách podobné.

Výsledky
Ukázalo sa, že liečba Eyleou 114,3 mg/ml je non-inferiórna a je klinicky rovnocenná s liečbou 2Q4, čo sa týka primárneho koncového ukazovateľa účinnosti „zmena v BCVA oproti východiskovému stavu meraná pomocou skóre písmen v ETDRS v 36. týždni“.

Okrem toho sa pre liečbu Eyleou 114,3 mg/ml preukázala superiorita oproti liečbe 2Q4, čo sa týka kľúčového sekundárneho koncového ukazovateľa účinnosti „počet aktívnych injekcií od východiskového stavu do 64. týždňa“. Skupina s Eyleou 8Q8/3 potrebovala o 3,2 injekcie menej ako skupina 2Q4.

V 36. týždni 93,9 % pacientov v skupine 8Q8/3 udržalo liečebné intervaly ≥ 8 týždňov pri zachovaní vizuálnych a anatomických výsledkov.
V 64. týždni 56,1 % pacientov v skupine 8Q8/3 dokončilo liečebné intervaly 16 týždňov pri zachovaní vizuálnych a anatomických výsledkov.
V 64. týždni malo 40,5 % pacientov v skupine 8Q8/3 posledný plánovaný interval liečby 20 týždňov, pri zachovaní vizuálnych a anatomických výsledkov.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo štúdie QUASAR

Výsledky účinnosti	Týždeň	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Zmena v BCVA oproti východiskovému stavu meraná pomocou skóre písmen v ETDRS [A]			
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	36	17,0 (11,8)	17,8 (13,1)
Priemerná hodnota LS (SE) [B]		17,4 (0,7)	17,5 (0,7)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [B, C]		-0,1 (-2,0; 1,9)	
Hodnota p (jednostranný test hranica non-inferiority 4 písmená) [B, C]		< 0,0001	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	64	17,3 (12,7)	17,4 (14,6)
Priemerná hodnota LS (SE) [B]		17,8 (0,7)	17,3 (0,8)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [B, C]		0,5 (-1,6; 2,7)	
CRVO/HRVO [D]			
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	36	16,5 (12,7)	16,2 (14,7)
Priemerná hodnota LS (SE) [B]		16,6 (1,1)	15,9 (1,2)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [B, C]		0,6 (-2,6; 3,9)	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	64	16,5 (13,8)	14,8 (16,8)
Priemerná hodnota LS (SE) [B]		17,2 (1,2)	15,2 (1,3)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [B, C]		2,0 (-1,5; 5,6)	
BRVO [D]			
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	36	17,4 (10,9)	19,4 (11,0)
Priemerná hodnota LS (SE) [B]		18,3 (0,8)	19,0 (0,8)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [B, C]		-0,8 (-2,9; 1,4)	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný	64	18,1 (11,8)	20,1 (11,4)
Priemerná hodnota LS (SE) [B]		18,4 (0,9)	19,6 (0,8)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [B, C]		-1,1 (-3,5; 1,2)	
Pacienti dosahujúci skóre písmen v ETDRS aspoň 69 (približne 20/40 Snellenov ekvivalent) [A]			
Podiel (OC)	36	72,7 %	67,8 %
	64	70,4 %	70,2 %
Pacienti, ktorí získali aspoň 15 písmen v BCVA oproti východiskovému stavu [A]			
Podiel (OC)	36	58,8 %	59,8 %
	64	61,7 %	60,4 %
Pacienti, ktorí stratili aspoň 15 písmen v BCVA oproti východiskovému stavu [A]			
Podiel (OC)	36	1,2 %	1,5 %
	64	1,2 %	2,4 %
Pacienti bez IRF a bez SRF v centrálnej foveálnej oblasti [A]			
Podiel (OC)	36	81,2 %	83,7 %
	64	76,3 %	66,0 %
Počet aktívnych injekcií			
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný[E]	36	6,1 (0,6)	8,8 (0,8)
Priemerná hodnota LS (SE) [F]		6,1 (0,0)	8,8 (0,0)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [F, C]		-2,7 (-2,8; -2,6)	
Aritmetický priemer (SD), pozorovaný [E]	64	8,4 (1,2)	11,7 (1,6)
Priemerná hodnota LS (SE) [F]		8,5 (0,1)	11,7 (0,1)
Rozdiel v priemernej hodnote LS (95 % IS) [F, C]		-3,2 (-3,5; -3,0)	
Hodnota p (obojstranný test superiority) [G, C]		< 0,0001	
Zachovanie liečebných intervalov			
Pacienti so zachovaním liečebného intervalu ≥ Q8 [E]			
Podiel	36	88,5 %	n/a
	64	88,1 %	70,0 % [H]
Posledné plánované liečebné intervaly			
Pacienti v liečebnom intervale Q4 [E]			

Podiel	64	4,8 %	13,0 %
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q8 [E]			
Podiel	64	95,2 %	87,0 %
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q12 [E]			
Podiel	64	81,4 %	67,8 %
Pacienti v liečebnom intervale Q16 [E]			
Podiel	64	56,1 %	n/a
Posledné plánované liečebné intervaly			
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q8 [E]			
Podiel	36	93,9 %	75,6 %
	64	95,9 %	92,2 %
Pacienti v liečebnom intervale Q12 [E]			
Podiel	36	69,1 %	n/a
	64	21,9 %	27,8 %
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q12 [E]			
Podiel	64	86,2 %	77,8 %
Pacienti v liečebnom intervale ≥Q16 [E]			
Podiel	64	64,3 %	50,0 %
Pacienti v liečebnom intervale Q20 [E]			
Podiel	64	40,5 %	n/a

[A] Celkový analyzovaný súbor

[B] Priemerná hodnota LS, IS a hodnota p na základe MMRM s meraním východiskovej najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) ako kovariačnej premennej, liečebnou skupinou ako faktorom, premennými návštevou a stratifikáciou použitými na randomizáciu (geografický región, kategorická východisková BCVA a typ RVO) ako fixnými faktormi, ako aj podmienkami pre interakciu medzi východiskovou BCVA a návštevou a pre interakciu medzi liečbou a návštevou.

[C] Absolútny rozdiel je skupina Eylea 8Q8/3 mínus skupina 2Q4.

[D] Počet pacientov s CRVO/HRVO bol 134 a 152 v liečebných skupinách 8Q8/3 a 2Q4, v uvedenom poradí. Počet pacientov s BRVO bol 159 a 149 v liečebných skupinách 8Q8/3 a 2Q4, v uvedenom poradí.

[E] Súbor pre bezpečnostnú analýzu; pacienti považovaní za ukončených pre daný časový bod

[F] Priemerná hodnota LS a IS na základe postupu viacnásobnej imputácie s použitím lineárneho regresného modelu upraveného podľa východiskovej BCVA, východiskovej hrúbky centrálnej foveálnej oblasti (*Central Subfield Thickness*, CST) a premenných stratifikácie použitých pri randomizácii (geografický región, kategorická východisková BCVA a typ RVO) na každom imputovanom súbore údajov a kombinácii výsledkov pomocou Rubinovho pravidla.

[G] Hodnota p na základe postupu viacnásobnej imputácie s použitím neparametrickej rank kovariačnej analýzy upravenej podľa východiskovej BCVA, východiskovej CST a premenných stratifikácie použitých pri randomizácii (geografický región, kategorická východisková BCVA a typ RVO) na každom imputovanom súbore údajov a kombinácii výsledkov s použitím Rubinovho pravidla.

[H] pacienti v skupine 2Q4, u ktorých sa liečba predĺžila v 32. týždni a bola udržiavaná na ≥Q8 do 64. týždňa.

IS: Interval spoľahlivosti

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (štúdia včasnej liečby diabetickej retinopatie)

OC: *Observed Cases* (pozorované prípady), údaje po výskyte interkurentnej udalosti vylúčené v súlade so stratégiou primárneho odhadu

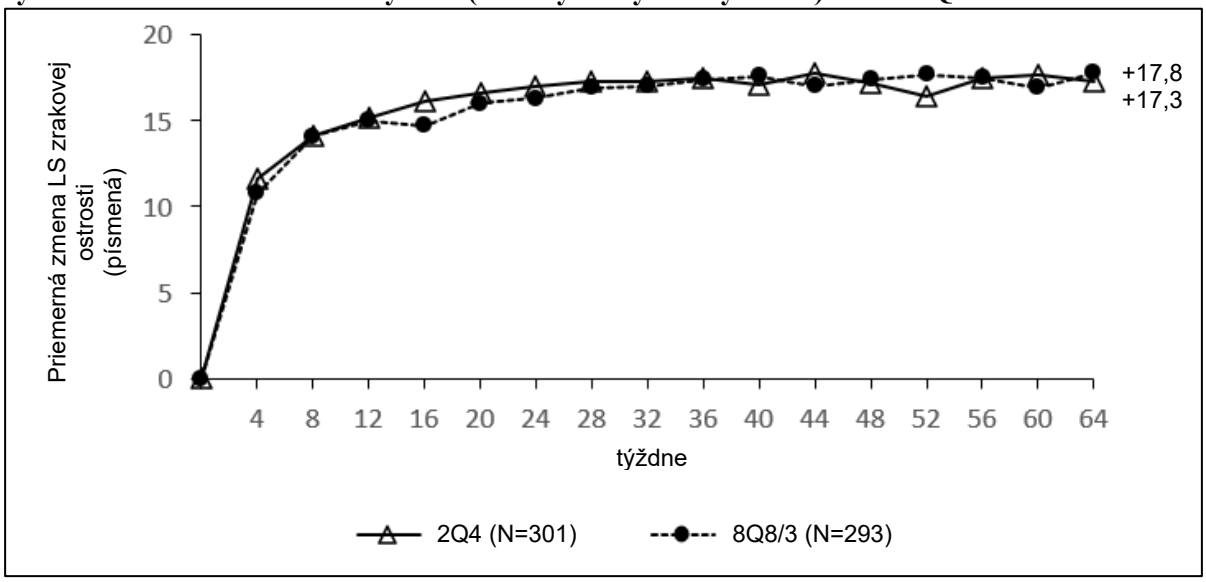
LS: *Least Square* (najmenší štvorec)

MMRM: *Mixed Model for Repeated Measurements* (zmiešaný model pre opakované merania)

SD: *Standard Deviation* (smerodajná odchýlka)

SE: *Standard Error* (štandardná chyba)

Obrázok 8: Priemerná zmena LS v BCVA meraná pomocou skóre ETDRS písmen oproti východiskovému stavu do 64. týždňa (celkový analyzovaný súbor) v štúdii QUASAR



Eylea vo všetkých dávkach (8Q8/3, 2Q4) preukázala významné zvýšenie oproti východiskovému stavu vo vopred špecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli účinnosti dotazníka *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25). Intenzita týchto zmien bol v súlade so zmenami pozorovanými v publikovaných štúdiách, a prejavila sa zlepšením kvality života súvisiacej so zrakom.

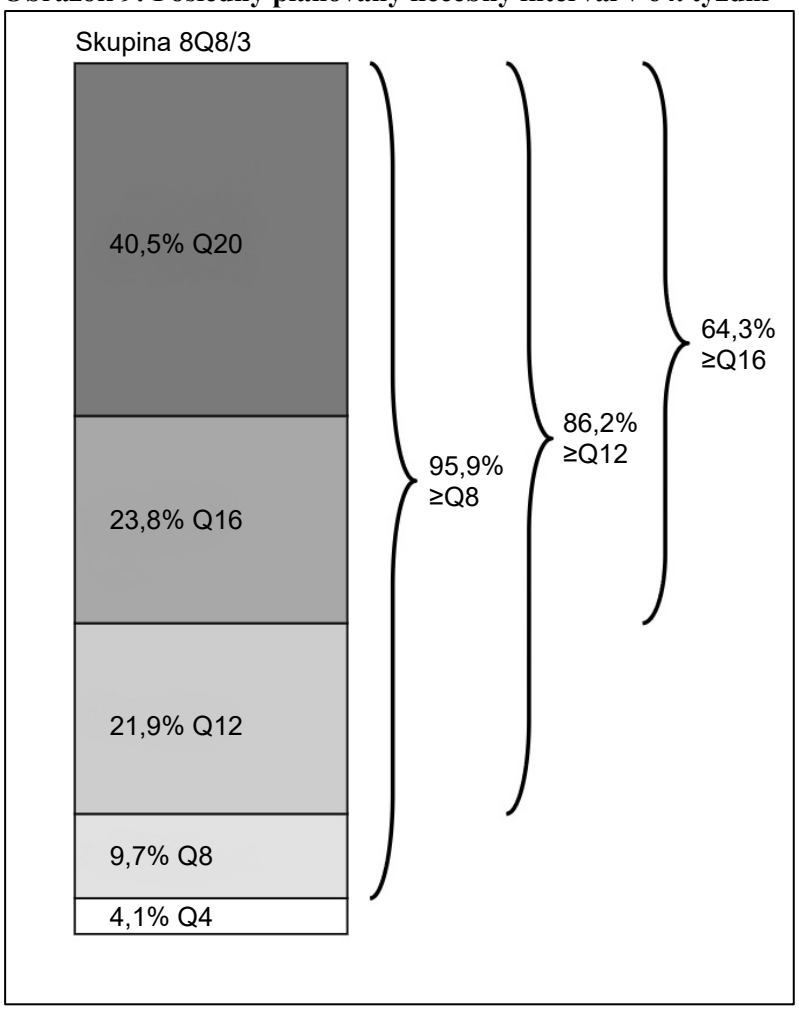
Medzi skupinami 8Q8/3 a 2Q4 sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v zmenách celkového skóre NEI VFQ-25 v 36. a 64. týždni oproti východiskovému stavu.

Výsledky účinnosti vo vopred špecifikovaných hodnotiteľných podskupinách pre podtypy RVO, vek, pohlavie, geografickú oblasť, etnický pôvod, rasu, východiskovú BCVA a východiskovú CRT boli v súlade s výsledkami v celkovej populácii.

Účinnosť sa vo všeobecnosti udržala do 64. týždňa.

V prípade vopred špecifikovaného sekundárneho koncového ukazovateľa „účastníci, ktorým sa do 36. týždňa podávala iba dávka 8Q8 v skupine Eylea 114,3 mg/ml 8Q8“, 88,5 % pacientov v skupine 8Q8/3 zostalo na pôvodne randomizovanom liečebnom intervale 8 týždňov, pri zachovaní vizuálnych a anatomických výsledkov.

Obrázok 9: Posledný plánovaný liečebný interval v 64. týždni



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s afliberceptom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre nVPDM, DEM a RVO (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia/distribúcia

Aflibercept je po intravitreálnom podaní pomaly absorbovaný z oka do systémového obehu a v systémovom obehu je prevažne pozorovaný ako inaktívny, stabilný komplex s VEGF. Iba „voľný aflibercept“ je však schopný viazať endogénny VEGF.

Po unilaterálnom intravitreálnom podaní 8 mg afliberceptu bola priemerná (SD) hodnota C_{max} voľného afliberceptu v plazme 0,25 (0,21) mg/l a medián času do maximálnej koncentrácie v plazme bol 1 deň v kombinovaných populáciách nVPDM a DEM. Akumulácia voľného afliberceptu v plazme po 3 úvodných mesačných dávkach bola minimálna. Následne nebola pozorovaná žiadna ďalšia akumulácia. Tieto údaje podporujú aj populačné farmakokinetické analýzy.

Tieto farmakokinetické výsledky boli v súlade s údajmi získanými u pacientov s RVO.

Eliminácia

Aflibercept je liečivo na báze proteínov a neuskutočnili sa žiadne štúdie metabolizmu.

Očakáva sa, že aflibercept bude podliehať eliminácii cieľom-sprostredkovanou dispozíciou prostredníctvom väzby na voľný endogénny VEGF ako aj metabolizmom prostredníctvom proteolýzy. Medián času do dosiahnutia poslednej kvantifikovateľnej koncentrácie voľného afliberceptu v plazme pre 8 mg podaných intravitreálne bol 3 týždne.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene neboli vykonané žiadne špeciálne štúdie s Eyleou 114,3 mg/ml.

Systémové expozície afliberceptu u pacientov s miernou až ťažkou poruchou funkcie obličiek boli podobné expozíciám u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Obmedzené dostupné údaje u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nenaznačujú vplyv na systémové expozície afliberceptu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Erózie a ulcerácie dýchacieho epitelu v nosových mušliach opíc liečených afliberceptom intravitreálne sa pozorovali pri vyšších systémových expozíciách, ako je maximálna expozícia u ľudí. Systémová expozícia voľného afliberceptu bola približne 26- respektíve 33-násobne vyššia na základe C_{max} a AUC v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami u dospelých pacientov po intravitreálnej dávke 8 mg. Pri hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) 0,5 mg/oko u opíc bola systémová expozícia 3,2- respektíve 3,8-násobne vyššia na základe C_{max} a AUC pri porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami u dospelých pacientov.

Na mutagénny alebo karcinogénny potenciál afliberceptu sa nerobili žiadne štúdie.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u gravidných králikov s intravenóznym (3 až 60 mg/kg) aj subkutánnym (0,1 až 1 mg/kg) podávaním bol preukázaný účinok afliberceptu na vnútromaternicový vývoj. Materská NOAEL bola pri dávke 3 mg/kg alebo 1 mg/kg, v uvedenom poradí. Vývojová NOAEL nebola zistená. Pri dávke 0,1 mg/kg bola systémová expozícia voľného afliberceptu približne 1,0- respektíve 1,0-násobná na základe C_{max} a kumulatívnej hodnoty AUC v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami u dospelých pacientov po intravitreálnej dávke 8 mg.

Účinky na fertilitu samcov a samíc sa hodnotili ako časť 6-mesačnej štúdie na opiciach s intravenóznym podávaním afliberceptu v rozsahu dávok od 3 do 30 mg/kg. Pri všetkých hladinách dávok sa pozorovali chýbajúce alebo nepravidelné menštruácie, ktoré súviseli so zmenami hladín samičích pohlavných hormónov a zmeny morfológie a pohyblivosti spermií. Na základe C_{max} a AUC voľného afliberceptu pozorovaných pri intravenóznej dávke 3 mg/kg boli systémové expozície približne 377-násobne respektíve 104-násobne vyššie (v uvedenom poradí) než expozícia u ľudí po intravitreálnej dávke 8 mg. Všetky zmeny boli reverzibilné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza
Arginínium-chlorid
Monohydrát histidínium-chloridu
Histidín
Polysorbát 20
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Pred použitím sa neotvorená injekčná liekovka môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.

Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v jej blistrovom balení a vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Pred použitím sa neotvorené blistrové balenie môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok

Injekčná liekovka (sklo typu I) so sivou gumenou zátkou (chlórobutyl) uzavretá hliníkovým viečkom s bielym krytom a ihla veľkosti 18 G s 5-mikrónovým filtrom.
Každá injekčná liekovka obsahuje 0,263 ml roztoku.
Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka a 1 filtračná ihla.

Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) so sivou piestovou zátkou (elastomérová guma), bielym nadstavcom so závitom („Luer lock“) so sivým krytom (elastomérová guma) a modrým dávkovacím systémom OcuClick (PC/ABS plast).
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,184 ml roztoku.
Veľkosť balenia je 1 naplnená injekčná striekačka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok

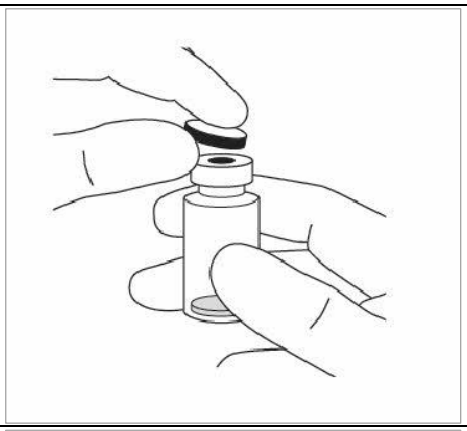
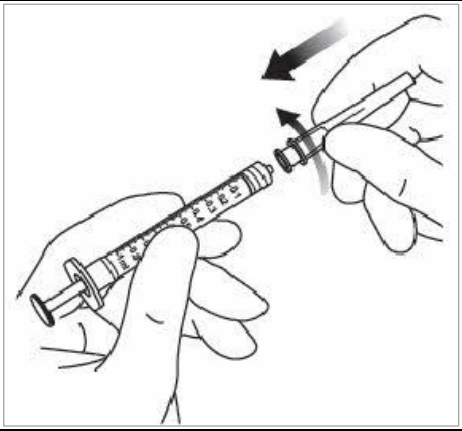
Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie do jedného oka. Odobratie viacerých dávok z jednej injekčnej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

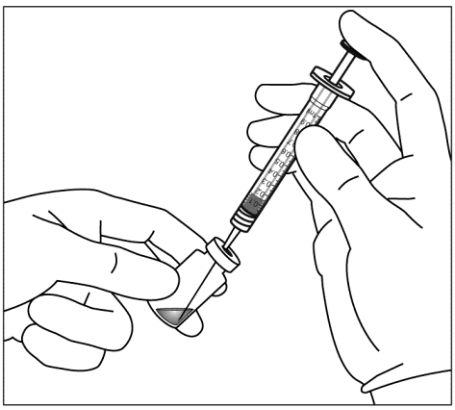
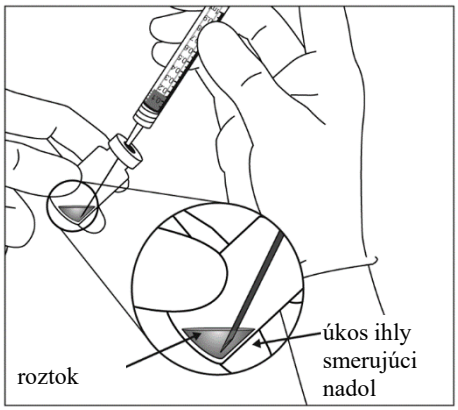
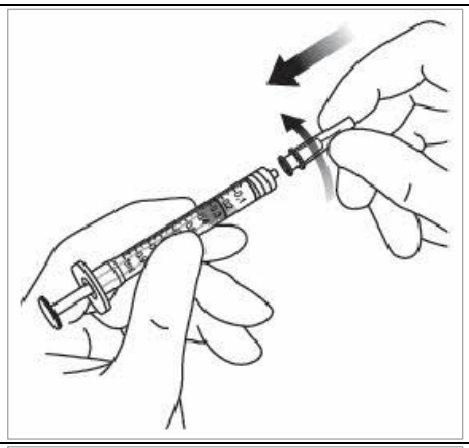
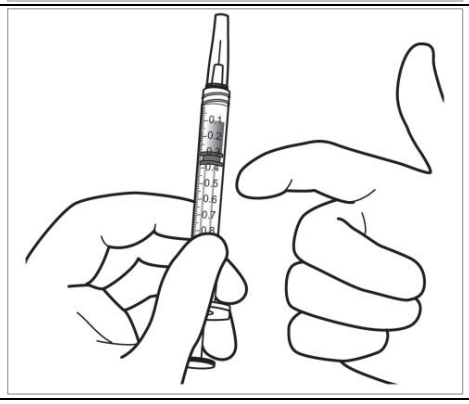
Nepoužívajte, ak sú obal alebo jeho komponenty po dátume exspirácie, poškodené alebo sa s nimi manipulovalo.
Skontrolujte označenie na injekčnej liekovke, aby ste sa uistili, že máte silu Eyley, akú plánujete použiť. Pri 8 mg dávke sa vyžaduje použitie injekčnej liekovky Eylea 114,3 mg/ml.

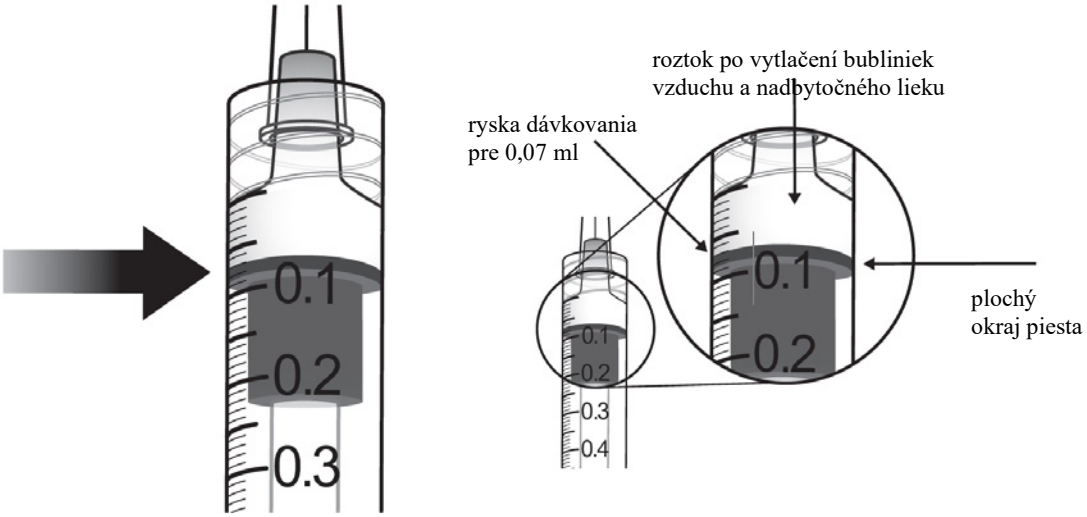
Ihla veľkosti 18 G s 5-mikrónovým filtrom:

- Ihla blunt (fill) s filtrom, nie na injekciu cez pokožku.
- Ihlu blunt (fill) s filtrom nesterilizujte v autokláve.
- Ihla s filtrom je nepyrogénna. Nepoužívajte ju, ak je poškodený jej obal.
- Použitú ihlu blunt (fill) s filtrom zlikvidujte v schválenom zberači pre ostré predmety.
- Upozornenie: Opätovné použitie filtračnej ihly môže viesť k infekcii alebo inému ochoreniu/zraneniu.

Intravitreálne podanie injekcie sa má vykonávať pomocou injekčnej ihly veľkosti 30 G × ½ palca (nie je súčasťou balenia). Použitie menšej ihly (vyššia hodnota G), ako je odporúčaná injekčná ihla veľkosti 30 G × ½ palca, môže viesť k zvýšeniu sily potrebnej na podanie injekcie.

1.	Pred podaním vizuálne skontrolujte injekčný roztok. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak sú v nej viditeľné častice, zakalenie alebo zmena zafarbenia.	
2.	Odstráňte plastové viečko a vydezinfikujte vonkajšiu časť gumenej zátky injekčnej liekovky.	
3.	Kroky 3 - 10 vykonajte s použitím aseptického postupu. Nasaďte injekčnú ihlu s filtrom dodanú v škatuľke, na 1-ml sterilnú injekčnú striekačku s nadstavcom so závitom („Luer lock“).	
4.	Vtlačte injekčnú ihlu s filtrom do stredu zátky injekčnej liekovky, až kým nie je celá injekčná ihla v injekčnej liekovke a špička ihly sa dotýka dna alebo okraja dna injekčnej liekovky.	

5.	Odoberte celý obsah injekčnej liekovky s Eyleou do injekčnej striekačky. Držte injekčnú liekovku vo zvislej polohe, mierne naklonenú, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu. Uistite sa, že je úkos ihly ponorený do roztoku, aby sa zabránilo nasatiu vzduchu. Pokračujte v naťahovaní lieku s naklonenou liekovkou a ponoreným úkosom ihly s filtrom do tekutiny.  
6.	Dbajte na to, aby ste pri vyprázdňovaní injekčnej liekovky dostatočne vytiahli piest, aby sa ihla s filtrom úplne vyprázdnila. Po injekcii sa akýkoľvek nepoužitý liek musí zlikvidovať.
7.	Odstráňte ihlu s filtrom a zlikvidujte ju správnym spôsobom. **Poznámka:** Ihla s filtrom sa **nesmie** použiť na intravitreálne podanie injekcie.
8.	Pootočením pevne nasaďte injekčnú ihlu 30 G × ½ palca na nadstavec so závitom („Luer lock“) injekčnej striekačky. 
9.	Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch. 

10.	Na odstránenie všetkých bubliniek a vytlačenie nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali plochý okraj piesta s ryskou, ktorá označuje na injekčnej striekačke **0,07 ml**.
	

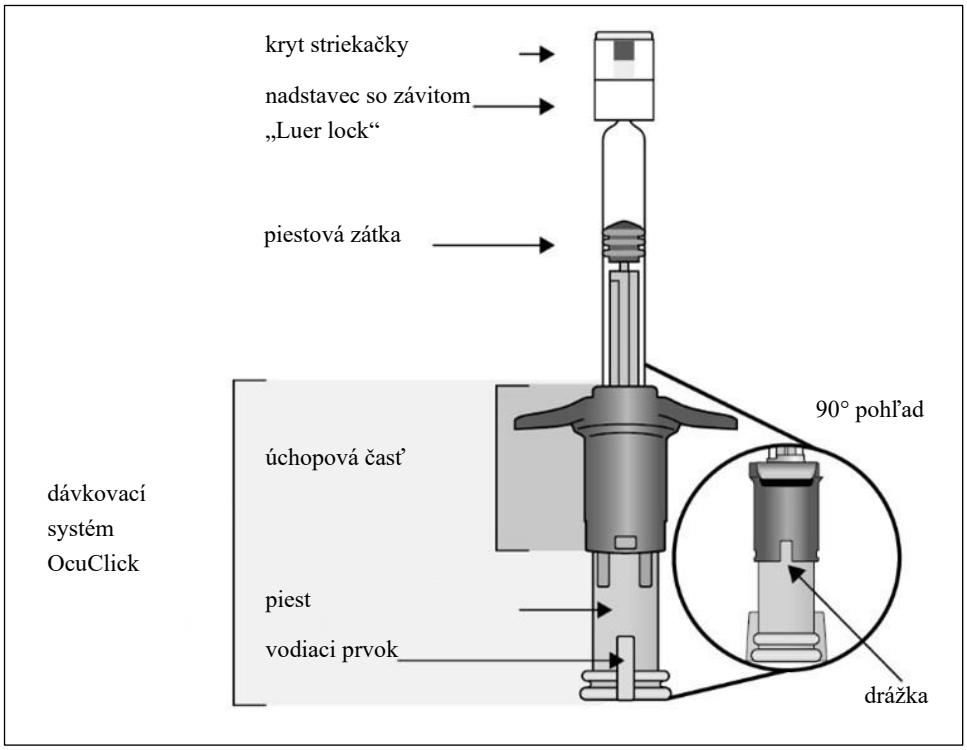
Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Naplnená injekčná striekačka s dávkovacím systémom OcuClick je určená len na jednorazové použitie do jedného oka. Odobratie viacerých dávok z jednej naplnenej injekčnej striekačky s dávkovacím systémom OcuClick môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

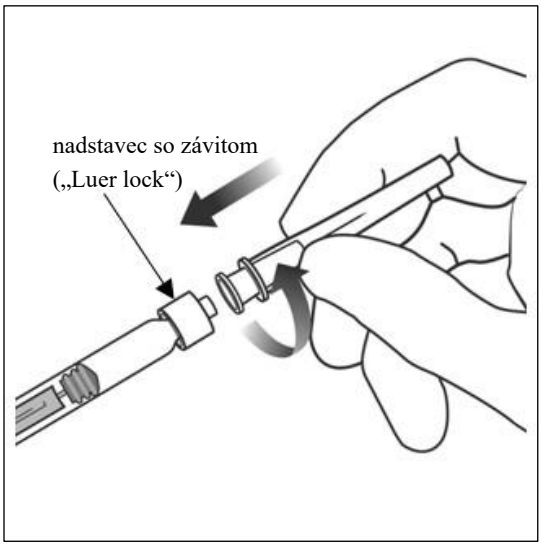
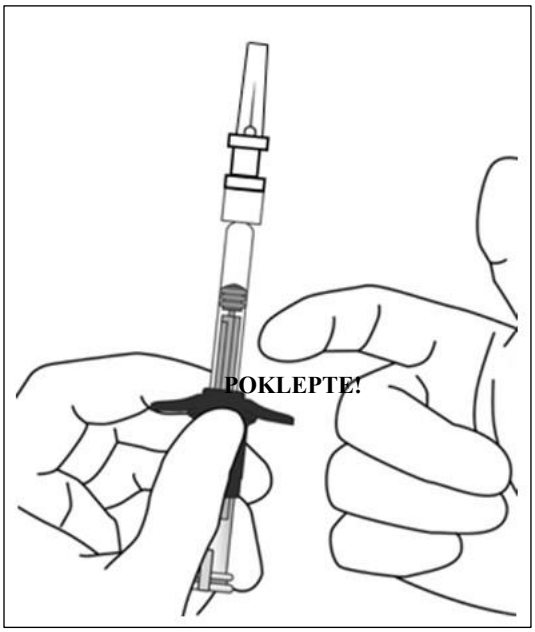
Nepoužívajte, ak sú obal alebo jeho komponenty po dátume exspirácie, poškodené alebo sa s nimi manipulovalo.
Skontrolujte označenie na naplnenej injekčnej striekačke s dávkovacím systémom OcuClick, aby ste sa uistili, že máte silu Eyley, akú plánujete použiť. Pri 8 mg dávke sa vyžaduje použitie naplnenej injekčnej striekačky Eylea 114,3 mg/ml.

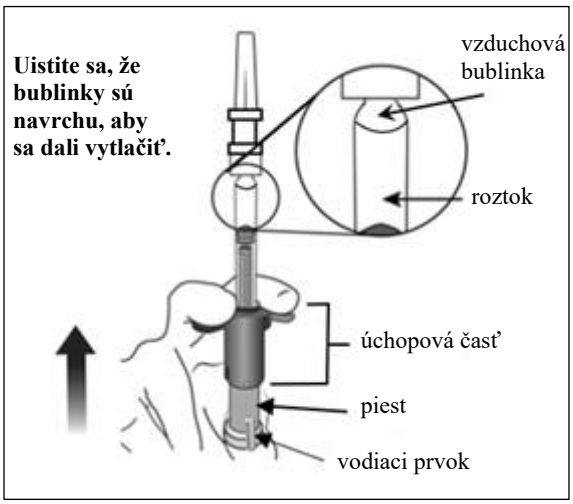
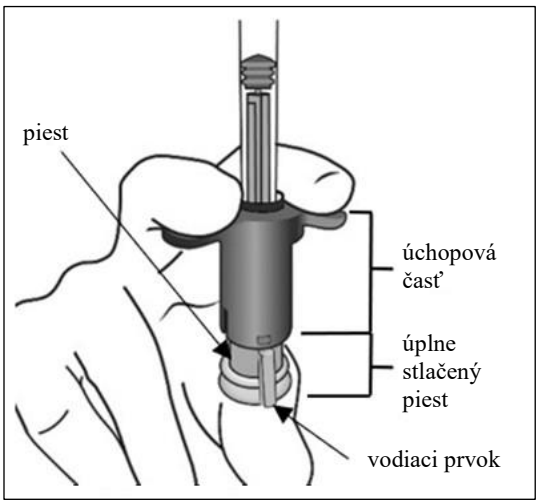
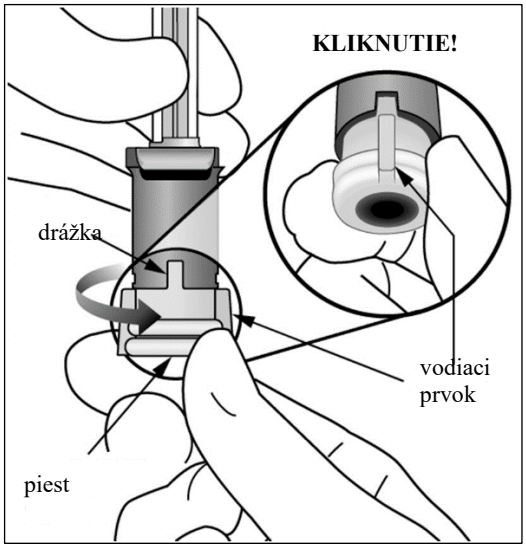
Intravitreálne podanie injekcie sa má vykonávať pomocou injekčnej ihly veľkosti 30 G × ½ palca (nie je súčasťou balenia).
Použitie menšej ihly (vyššia hodnota G), ako je odporúčaná injekčná ihla veľkosti 30 G × ½ palca, môže viesť k zvýšeniu sily potrebnej na podanie injekcie.

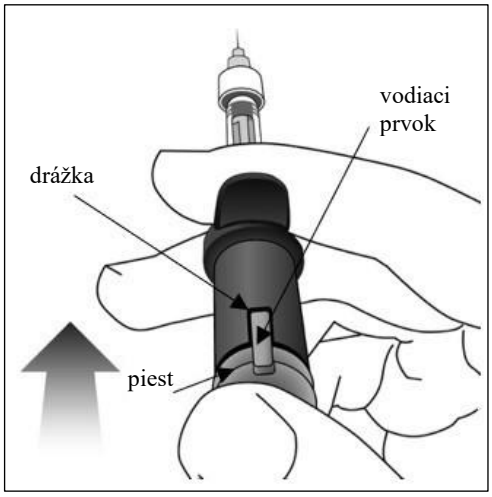
Popis naplnenej injekčnej striekačky s integrovaným dávkovacím systémom OcuClick



1.	Príprava Keď ste pripravený na podanie Eyley 114,3mg/ml, otvorte škatuľku a vyberte sterilné blistrové balenie. Opatrne otvorte blistrové balenie tak, aby ste zabezpečili sterilitu jeho obsahu. Injekčnú striekačku položte na sterilný podnos, pokým sa pripravíte na pripojenie injekčnej ihly. Použitím aseptického postupu vykonajte kroky 2-9.
2.	Vyberte injekčnú striekačku Vyberte injekčnú striekačku zo sterilizovaného blistrového balenia.
3.	Skontrolujte injekčnú striekačku a injekčný roztok **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak - sú v nej viditeľné častice, zakalenie alebo zmena zafarbenia, - je niektorá časť naplnenej injekčnej striekačky s dávkovacím systémom OcuClick poškodená alebo uvoľnená, - je kryt injekčnej striekačky odpojený od nadstavca so závitom („Luer lock“).

4.	Odlomte uzáver injekčnej striekačky Na **odlomenie** (nie odkrútenie) krytu injekčnej striekačky držte injekčnú striekačku v jednej ruke a kryt injekčnej striekačky medzi palcom a ukazovákom druhej ruky. **Poznámka:** Neťahajte za piest.	
5.	Pripojte ihlu Pootočením pevne nasaďte injekčnú ihlu veľkosti 30 G × ½ palca na nadstavec so závitom („Luer lock“) injekčnej striekačky.	
6.	Odstráňte vzduchové bublinky Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch.	

7.	Príprava injekčnej striekačky vytlačením vzduchu a prebytočného objemu Injekčná striekačka nemá dávkovaciu rysku, pretože je určená na mechanické nastavenie dávky, ako je vysvetlené v krokoch nižšie. Príprava injekčnej striekačky a nastavenie dávky sa musí vykonať podľa nasledujúcich krokov. Na odstránenie všetkých bubliniek a vytlačenie prebytočného lieku, pomaly stlačte piest (obrázok vľavo dole) až na doraz, t.j. keď vodiaci prvok na pieste dosiahne úchopovú časť (obrázok vpravo dole).  
8.	Nastavte dávku Otočte koniec piesta o 90 stupňov v smere alebo proti smeru hodinových ručičiek, až kým sa vodiaci prvok piesta nezarovná s drážkou. Môžete počuť „kliknutie“. **Poznámka:** Teraz je pomôcka pripravená na podanie dávky. Piest pred zavedením do oka nestláčajte. 

9.	Podajte injekciu Zaveďte ihlu do miesta vpichu v oku. Pomaly vstreknite roztok stlačením piesta až na doraz, t.j. kým vodiaci prvok nie je úplne zasunutý v drážke. Keď je vodiaci prvok zasunutý v drážke, už nevyvíjajte ďalší tlak. Je normálne, ak v injekčnej striekačke spozorujete malé množstvo zvyšného roztoku. 
10.	Naplnená injekčná striekačka je určená na podanie jednorazovej dávky a len na jedno použitie. Po podaní injekcie vyhoďte použitú injekčnú striekačku do nádoby na ostré predmety.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok
EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml, injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. júl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

alebo

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Írsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkomk 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku

dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1.registrácie lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) sa dohodol, že poskytne v EU vzdelávací materiál pre Eyleu. Pred uvedením na trh a počas životného cyklu lieku sa v každom členskom štáte držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) dohodne na konečnej verzii vzdelávacieho materiálu s príslušným národným úradom.
MAH po prerokovaní a dohode s príslušnými národnými orgánmi zabezpečí v každom členskom štáte, kde je Eylea uvedená na trh, aby sa aktualizovaný balík informácií pre lekára poskytol všetkým oftalmologickým klinikám, kde sa očakáva použitie Eyley. Aktualizovaný balík informácií pre lekára má obsahovať nasledujúce prvky:

- Informácie pre lekára
- Videozáznam podania intravitreálnej injekcie
- Piktogram podania intravitreálnej injekcie
- Balíky informácií pre pacienta (len pre dospelú populáciu)

Informácie pre lekára vo vzdelávacom materiáli obsahujú nasledujúce kľúčové prvky:

- Techniky podania intravitreálnej injekcie vrátane použitia 30G ihly a uhla podania injekcie
- Injekčná liekovka a naplnená injekčná striekačka sú len na jednorazové použitie
- Potrebu odstrániť nadbytočné množstvo z naplnenej injekčnej striekačky pred podaním Eyley, aby sa zabránilo predávkovaniu (len pri dospelej populácii)
- Sledovanie pacienta po podaní intravitreálnej injekcie, vrátane sledovania zrakovej ostrosti a zvýšenia vnútroočného tlaku po podaní injekcie
- Kľúčové prejavy a príznaky nežiaducich udalostí súvisiacich s intravitreálnou injekciou, vrátane endoftalmitídy, vnútroočného zápalu, zvýšeného vnútroočného tlaku, trhliny v pigmentovom epiteli sietnice a katarakty
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu a tehotné ženy nemajú používať Eyleu (len pri dospelej populácii)

Nasledujúce kľúčové prvky sú špecifické pre indikáciu ROP (retinopatia predčasne narodených detí):

- Používanie pediatrického dávkovača je povinné
- Potreba správnej prípravy pediatrického dávkovača pred podaním injekcie
- Pediatrický dávkovač je len na jednorazové použitie

Informačný balíček pre pacienta vzdelávacieho materiálu pre dospelú populáciu obsahuje príručku s informáciami pre pacienta a jej zvukovú verziu. Príručka s informáciami pre pacienta obsahuje tieto kľúčové prvky:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Kto sa má liečiť Eyleou
- Ako sa pripraviť na liečbu Eyleou
- Aké sú kroky po liečbe Eyleou
- Kľúčové prejavy a príznaky závažných nežiaducich udalostí vrátane endoftalmitídy, vnútroočného zápalu, zvýšeného vnútroočného tlaku, trhliny v pigmentovom epiteli sietnice a katarakty

- Kedy vyhľadať okamžitú pomoc od svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti
- Pacientky vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu a tehotné ženy nemajú používať Eyleu

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATUĽKA

Naplnená injekčná striekačka

1. NÁZOV LIEKU

Eylea 40 mg/ml, injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
aflibercept

2. LIEČIVO

1 naplnená injekčná striekačka obsahuje 3,6 mg aflibercептu v 0,09 ml roztoku (40 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: E 432, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát monohydrogénfosforečnanu sodného, chlorid sodný, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka obsahuje 3,6 mg aflibercептu v 0,09 ml (40 mg/ml).
Dávka na 1 podanie 2 mg/0,05 ml.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravitreálne použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sterilný blister otvorte iba v čistej sále na podávanie.
Pred podaním injekcie odstráňte prebytočný objem.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/797/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

Pre získanie informácií v lokálnom jazyku naskenujte tento kód a prejdite na webovú stránku https://www.pi.bayer.com/eylea1.
Súčasťou je QR kód s odkazom na písomnú informáciu.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA FÓLII BLISTRA

Naplnená injekčná striekačka

1. NÁZOV LIEKU

Eylea 40 mg/ml injekčný roztok
aflibercept

2. LIEČIVO

1 naplnená injekčná striekačka obsahuje 3,6 mg aflibercептu v 0,09 ml roztoku (40 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka obsahuje 3,6 mg v 0,09 ml (40 mg/ml).
Dávka na 1 podanie 2 mg/0,05 ml.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravitreálne použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sterilný blister otvorte iba v čistej sále na podávanie.
Pred podaním injekcie odstráňte prebytočný objem.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/797/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK

Naplnená injekčná striekačka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Eylea 40 mg/ml injekcia
aflibercept
Na intravitreálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Extrahovateľný objem 0,09 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATUĽKA

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

Eylea 40 mg/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke

aflibercept

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: E 432, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát monohydrogénfosforečnanu sodného, chlorid sodný, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka obsahuje 4 mg afliberceptu v 0,1 ml roztoku (40 mg/ml).

Injekčná ihla s filtrom 18G

Dávka na 1 podanie 2 mg/0,05 ml.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na intravitreálne použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Pred podaním injekcie odstráňte prebytočný objem.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/797/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

Pre získanie informácií v lokálnom jazyku naskenujte tento kód a prejdite na webovú stránku https://www.pi.bayer.com/eylea2.
Súčasťou je QR kód s odkazom na písomnú informáciu.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK
Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Eylea 40 mg/ml injekčný roztok
aflibercept
Na intravitreálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Extrahovateľný objem 0,1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

Eylea 114,3 mg/ml injekčný roztok
aflibercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 30,1 mg afliberceptu v 0,263 ml roztoku (114,3 mg/ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, arginínium-chlorid, monohydrát histidínium-chloridu, histidín, polysorbát 20, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka obsahuje 30,1 mg afliberceptu v 0,263 ml roztoku (114,3 mg/ml)
Ihla 18G s filtrom

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravitreálne použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
30,1 mg/0,263 ml
Jednorazová dávka: 8 mg/0,07 ml
Pred podaním injekcie odstráňte prebytočný objem.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/797/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

Pre získanie informácií v lokálnom jazyku naskenujte tento kód a prejdite na webovú stránku https://www.pi.bayer.com/eylea3.
Súčasťou je QR kód s odkazom na písomnú informáciu.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK – INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Eylea 114,3 mg/ml injekcia
aflibercept
Na intravitreálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30,1 mg/0,263 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Eylea 114,3 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
aflibercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 21 mg aflibercептu v 0,184 ml roztoku (114,3 mg/ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, arginínium-chlorid, monohydrát histidínium-chloridu, histidín, polysorbát 20, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnená injekčná striekačka s dávkovacím systémom OcuClick

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravitreálne použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
21 mg/0,184 ml
Jednorazová dávka: 8 mg/0,07 ml
Pred podaním injekcie odstráňte prebytočný objem.
Prečítajte si všetky pokyny pre podanie správnej dávky.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/797/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

Pre získanie informácií v lokálnom jazyku naskenujte tento kód a prejdite na webovú stránku https://www.pi.bayer.com/eylea4.
Súčasťou je QR kód s odkazom na písomnú informáciu.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ODLEPOVACÍ ŠTÍTOK PRIPOJENÝ K VNÚTORNÉMU UZÁVERU ŠKATUĽKY – NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Eylea 114,3 mg

2. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

FÓLIA BLISTRA – NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Eylea 114,3 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
aflibercept

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

21 mg/0,184 ml

Jednorazová dávka: 8 mg/0,07 ml

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK – NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Eylea 114,3 mg/ml injekcia
aflibercept
Na intravitreálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

21 mg/0,184 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre dospelého používateľa

Eylea 40 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
aflibercept

DOSPELÍ

Informácie pre opatrovateľov predčasne narodených detí nájdete na na druhej strane tejto písomnej informácie. [platí pre 1 jazyk]

Informácie pre opatrovateľov predčasne narodených detí nájdete na stránke nižšie. [platí pre 2 alebo viac jazykov]

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Eylea a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Eyleu
3. Ako vám podajú Eyleu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eyleu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eylea a na čo sa používa

Eylea je roztok, ktorý sa podáva injekčne do oka na liečbu očných ochorení u dospelých nazývaných

- neovaskulárna (vlhká) vekom podmienená degenerácia makuly (vlhká forma VPDM),
- poškodenie zraku spôsobené edémom makuly v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (vetvy sietnicovej žily (BRVO) alebo centrálnej sietnicovej žily (CRVO)),
- poškodenie zraku spôsobené diabetickým edémom makuly (DEM),
- poškodenie zraku spôsobené choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV).

Aflibercept, liečivo v Eylei, blokuje činnosť skupiny faktorov, známych ako VEGF-A (vaskulárny endoteliálny rastový faktor A) a PlGF (placentárny rastový faktor).

U pacientov s vlhkou formou VPDM a myopickou CNV sa tieto faktory, v prípade ich nadbytku, podieľajú na abnormálnej tvorbe nových krvných ciev v oku. Tieto nové krvné cievy môžu spôsobiť prepúšťanie krvných zložiek do oka a napokon môžu poškodiť tkanivá v oku, zodpovedné za videnie.

U pacientov s CRVO dochádza k upchatiu hlavnej krvnej cievy, ktorá odvádza krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým vzniká opuch makuly (oblasť sietnice, ktorá je zodpovedná za ostré videnie), čo sa nazýva edém makuly. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálne videnie bude rozmazané.

U pacientov s BRVO dochádza k upchatiu jednej alebo viacerých vetiev sietnicovej žily, ktorá odvádza krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým vzniká opuchu makuly.

Diabetický edém makuly je opuch sietnice vyskytujúci sa u pacientov s diabetom z dôvodu presakovania tekutiny z krvných ciev do makuly. Makula je časť sietnice umožňujúca ostré videnie. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálne videnie bude rozmazané.

Preukázalo sa, že Eylea zastavuje rast nových nezvyčajných krvných ciev v oku, ktoré často prepúšťajú tekutinu alebo krvácajú. Eylea môže pomôcť stabilizovať stratu zraku, a v mnohých prípadoch zlepšuje stratu zraku súvisiacu s vlhkou formou VPDM, CRVO, BRVO, DEM a myopickou CNV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Eyleu

Eyleu vám nepodajú:
- ak ste **alergický** na aflibercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte v oku alebo v okolí oka aktívnu infekciu alebo je na ňu podozrenie (infekcia oka alebo jeho okolia),
- ak máte ťažký zápal oka (prejavujúci sa bolesťou alebo sčervenaním).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako vám podajú Eyleu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:
- ak máte glaukóm (zelený zákal),
- ak sa u vás vyskytlo videnie záblesков svetla alebo náhly väčší počet malých čiastočiek pohybujúcich sa v zrakovom poli,
- ak vám bola vykonaná operácia oka počas uplynulých štyroch týždňov alebo ak sa plánuje počas nasledujúcich štyroch týždňov,
- ak máte ťažkú formu CRVO alebo BRVO (ischemická CRVO alebo BRVO), liečba Eyleou sa neodporúča.

Okrem toho je dôležité, aby ste vedeli, že:
- Bezpečnosť a účinnosť Eyley pri súčasnom podávaní do oboch očí sa neskúmali a v prípade takéhoto použitia môže viesť k zvýšenému riziku výskytu vedľajších účinkov.
- Injekčné podanie Eyley môže u niektorých pacientov v priebehu 60 minút po podaní injekcie zapríčiniť zvýšenie tlaku v oku (vnútroočného tlaku). Váš lekár vás bude kontrolovať po každom podaní injekcie.
- Ak sa u vás vyvinie infekcia alebo zápal vo vnútri oka (endoftalmitída) alebo iné komplikácie, môžete mať bolesť oka alebo zhoršenie nepríjemných pocitov v oku, zhoršenie sčervenania oka, rozmazané alebo oslabené videnie a zvýšenú citlivosť na svetlo. Je dôležité, aby sa všetky príznaky čo najrýchlejšie diagnostikovali a liečili.
- Váš lekár preverí, či máte ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť trhliny alebo oddelenia jednej z vrstiev zadnej časti oka (odlúčenie alebo trhlina sietnice a odlúčenie alebo trhlina pigmentového epitelu sietnice), kedy sa bude Eylea musieť podávať s opatrnosťou.
- Eylea sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa.
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej troch ďalších mesiacov po poslednej injekcii Eyley.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tej, ktorá je obsiahnutá v lieku Eylea, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálne tromboembolické príhody), čo môže viesť k srdcovému záchvatu alebo mozgovej mŕtvici. Po podaní injekcie Eyley do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu, prechodný ischemický záchvat alebo infarkt myokardu, sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DEM alebo myopickej CNV. Ak sa vás týkajú niektoré z uvedených skutočností, Eylea vám bude podávaná s opatrnosťou.

K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s liečbou
- pacientov s DEM spôsobeným diabetom typu I,
- diabetikov s veľmi vysokými priemernými hladinami glykémie (HbA1c nad 12 %),
- diabetikov s ochorením nazývaným proliferatívna diabetická retinopatia (ochorenie očí spôsobené diabetom).

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou
- pacientov s akútnymi infekciami,
- pacientov s inými očnými poruchami, ako sú napríklad odlúčenie sietnice alebo makulárna diera,
- pacientov s nekontrolovaný vysokým krvným tlakom,
- pacientov iného, ako ázijského pôvodu s myopickou CNV,
- pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV,
- pacientov s poškodením okolia centrálnej časti makuly (extrafoveálne lézie) s myopickou CNV.

Ak sa vás týkajú niektoré z vyššie uvedených skutočností, váš lekár to zváži pri vašej liečbe Eyleou.

Deti a dospievajúci
Použitie Eyley u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov na iné indikácie, ako retinopatia predčasne narodených detí (ROP) sa neskúmalo.

Iné lieky a Eylea
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie
- Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej troch ďalších mesiacov po poslednej injekcii Eyley.
- Nie sú skúsenosti s použitím Eyley u tehotných žien. Eylea sa nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa. Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, pred začatím liečby Eyleou sa poraďte so svojím lekárom.
- Malé množstvá Eyley môžu prechádzať do materského mlieka. Účinky na dojčených novorodencov/dojčatá nie sú známe. Eylea sa neodporúča počas dojčenia. Ak dojčíte, pred liečbou Eyleou sa poraďte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Po podaní injekcie s Eyleou môžete mať niektoré prechodné poruchy videnia. Pokiaľ pretrvávajú, neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Eylea obsahuje
- menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.
- 0,015 mg polysorbátu 20 v každej 0,05 ml dávke čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako vám podajú Eyleu

Lekár so skúsenosťami s podávaním injekcií do oka vám podá Eyleu do oka za aseptických (čistých a sterilných) podmienok.

Odporúčaná dávka je 2 mg afliberceptu (0,05 ml).
Eylea sa podáva ako injekcia do oka (intravitreálna injekcia).

Pred podaním injekcie použije lekár očný dezinfekčný prostriedok na dôkladné vypláchnutie vášho oka na zabránenie vzniku infekcie. Lekár vám podá aj lokálne anestetikum na zmiernenie alebo zabránenie akejkoľvek bolesti, ktorú by ste mohli mať v súvislosti s podaním injekcie.

Vlhká forma VPDM

Pacienti s vlhkou formou VPDM sa budú liečiť jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami, po ktorých sa pokračuje injekciou po ďalších dvoch mesiacoch.

Váš lekár potom rozhodne, či môže liečebný interval medzi injekciami zostať dva mesiace alebo, ak bude váš stav stabilný, môže sa postupne predlžovať v 2- alebo 4-týždňových intervaloch.

Ak sa váš stav zhorší, interval medzi injekciami sa môže skrátiť.

Ak nepociťujete žiadne komplikácie, alebo ak váš lekár neodporúča inak, nie je nutné, aby ste svojho lekára navštevovali medzi jednotlivými podaniami injekcií.

Edém makuly v dôsledku BRVO alebo CRVO

Váš lekár vám určí najvhodnejší liečebný rozpis. Vaša liečba začne sériou injekcií Eyley podávaných raz mesačne. Ak váš lekár zhodnotí váš stav ako stabilný počas troch mesiacov liečby, môžu sa intervaly podávania lieku predĺžiť na viac ako jeden mesiac.

Interval medzi dvomi injekciami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak pokračujúca liečba nie je pre vás prínosom, váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Eyleou.

Kým sa váš stav stabilizuje bude vaša liečba pokračovať podávaním injekcií v mesačných intervaloch. Môže byť potrebné podať tri alebo aj viac injekcií.

Váš lekár bude sledovať, ako reagujete na liečbu a môže v liečbe pokračovať postupným predlžovaním intervalu medzi injekciami tak, aby sa udržal stabilný stav. Ak sa váš stav pri predĺžených intervaloch začne zhoršovať, váš lekár primerane skráti intervaly.

Na základe toho, ako budete reagovať na liečbu, vám lekár naplánuje kontrolné vyšetrenia a liečbu.

Diabetický edém makuly (DEM)

Pacienti s DEM sa budú liečiť jednou injekciou mesačne po dobu prvých piatich mesiacov a následne jednou injekciou každé dva mesiace.

Liečebný interval sa môže udržiavať na 2 mesiacoch alebo sa môže prispôsobiť vášmu stavu na základe lekárskeho vyšetrenia. Váš lekár stanoví rozvrh následných vyšetrení.

Váš lekár sa môže rozhodnúť liečbu ukončiť, ak vám pokračujúca liečba Eyleou neprináša prospech.

Myopická CNV

Pacienti s myopickou CNV sa budú liečiť jednorazovou injekciou. Ďalšie injekcie dostanete, iba ak vyšetrenie u vášho lekára ukáže, že sa váš stav nezlepšil.

Interval medzi dvomi injekciami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak sa váš stav zlepší a neskôr sa ochorenie vráti, váš lekár môže znovu začať liečbu.

Váš lekár stanoví plán následných vyšetrení.

Podrobné pokyny na používanie sú uvedené na konci tejto písomnej informácie v časti „Ako pripraviť a podať Eyleu dospelým“

Ak sa vynechá dávka Eyley
Dohodnite si novú návštevu na vyšetrenie a podanie injekcie.

Ak prestanete užívať Eyleu
Pred ukončením liečby kontaktujte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára**.**

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Môžu sa objaviť **alergické reakcie** (precitlivenosť). **Tieto môžu byť závažné a vyžadujú, aby ste okamžite kontaktovali vášho lekára.**

S podaním Eyley môžu byť spojené niektoré vedľajšie účinky postihujúce oči, ktoré sú spôsobené samotným postupom podania injekcie. Niektoré z nich môžu byť **závažné** a zahŕňajú **slepotu, závažnú infekciu alebo zápal vo vnútri oka** (endoftalmitída), **trhlinu, odlúčenie alebo krvácanie svetlocitlivej vrstvy v zadnej časti oka** (trhlina alebo odlúčenie sietnice), **zákal šošovky** (katarakta), **krvácanie do oka** (krvácanie do sklovca), **odlúčenie látky podobnej gélu vo vnútri oka od sietnice** (odlúčenie sklovca) a **zvýšenie tlaku vo vnútri oka**, pozri časť 2. Tieto závažné vedľajšie účinky postihujúce oči sa vyskytovali u menej než 1 z 1 900 injekcií v klinických skúšaniach.

Ak sa vám po podaní injekcie náhle zhorší videnie alebo ak sa bolesť oka a začervenanie zhorší, **obráťte sa ihneď na svojho lekára**.

Zoznam hlásených vedľajších účinkov
Nasleduje zoznam vedľajších účinkov hlásených ako pravdepodobne súvisiacich s injekčným postupom alebo liekom. Neznepokojujte sa tým, pretože u vás sa nemusia vyskytnúť žiadne z nich. Vždy prediskutujte akékoľvek podozrenie na vedľajšie účinky s vaším lekárom.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
- zhoršenie zraku,
- krvácanie v zadnej časti oka (retinálne krvácanie),
- krvou podliate oko, čo je spôsobené krvácaním z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka,
- bolesť oka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
- trhlina alebo oddelenie jednej z vrstiev v zadnej časti oka, ktoré sa prejavujú ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli, ktoré môžu viesť k strate zraku (trhlina/odlúčenie v pigmentovom epiteli sietnice*, trhlina/odlúčenie sietnice),
  *) Stavy známe ako súvisiace s vlhkou formou VPDM; pozorované iba u pacientov s vlhkou formou VPDM.
- degenerácia sietnice (spôsobujúca zhoršenie zraku),
- krvácanie do oka (krvácanie do sklovca),
- niektoré formy zákalu šošovky (katarakta),
- poškodenie prednej vrstvy očnej gule (rohovky),
- zvýšený tlak v oku,
- pohybujúce sa škvrny pri videní (zákaly sklovca),
- odlúčenie látky podobnej gélu vo vnútri oka od sietnice (odlúčenie sklovca, ktoré sa prejavuje ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli),
- pocit prítomnosti niečoho v oku,
- zvýšená tvorba sĺz,
- opuch očného viečka,
- krvácanie v mieste podania injekcie,

- sčervenanie oka.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
- alergické reakcie (precitlivenosť)**,
- **Boli hlásené alergické reakcie ako: vyrážka, svrbenie (pruritus), žihľavka (urtikária) a ojedinelé prípady závažných alergických (anafylaktických/anafylaktoidných) reakcií.
- závažný zápal alebo infekcia vo vnútri oka (endoftalmitída),
- zápal očnej dúhovky alebo iných častí oka (iritída, uveitída, iridocyklitída, zápal prednej očnej komory),
- zvláštny pocit v oku,
- podráždenie očného viečka,
- opuch prednej vrstvy očnej gule (rohovky).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)*:*
- slepota,
- zákal šošovky po poškodení (traumatická katarakta),
- zápal látky podobnej gélu vo vnútri oka,
- hnis v oku.

Neznáme (z dostupných údajov):
- zápal bielej časti oka spojený so začervenaním a bolesťou (skleritída).

V klinických skúšaniach bol u pacientov s vlhkou formou VPDM dostávajúcich lieky na riedenie krvi zvýšený výskyt krvácania z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka (spojovkové krvácanie). Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a Eyleou.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tým, ktoré sú obsiahnuté v lieku Eylea, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálnych trombembolických príhod), ktoré môžu viesť k srdcovému infarktu alebo cievnej mozgovej príhode. Po podaní injekcie Eyley do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Eylei existuje možnosť imunitnej reakcie (tvorba protilátok).

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eyleu

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení obalu po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
- Neotvorený blister môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eylea obsahuje
- Liečivo je: aflibercept. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,09 ml, čo zodpovedá najmenej 3,6 mg afliberceptu. Jedna naplnená injekčná striekačka poskytuje dávku 2 mg afliberceptu v 0,05 ml.
- Ďalšie zložky sú: polysorbát 20 (E 432), monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH), heptahydrát monohydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH), chlorid sodný, sacharóza, voda na injekcie.

Ďalšie informácie nájdete v časti 2 „Eylea obsahuje“.

Ako vyzerá Eylea a obsah balenia
Eylea je injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke. Roztok je bezfarebný až bledožltý.
Veľkosť balenia: 1 naplnená injekčná striekačka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu.

Pre získanie informácií v lokálnom jazyku naskenujte tento kód a prejdite na webovú stránku https://www.pi.bayer.com/eylea1.
Súčasťou je QR kód s odkazom na písomnú informáciu.

<----------

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Ako pripraviť a podať Eyleu dospelým

Naplnená injekčná striekačka je určená **len na liečbu jedného oka**.
Sterilný blister s naplnenou injekčnou striekačkou neotvárajte mimo čistej sály na podávanie.

Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg aflibercептu (čo zodpovedá 0,05 ml). Prebytočný objem sa musí pred podaním odstrániť.

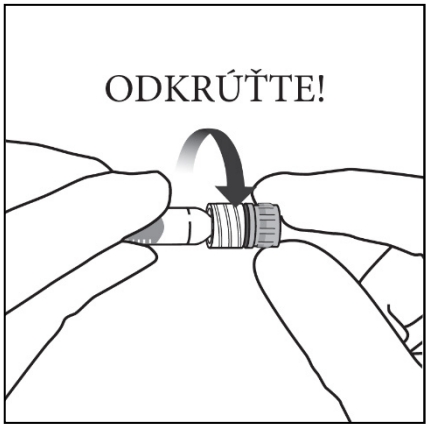
Injekčný roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Naplnenú injekčnú striekačku nepoužívajte ak sú viditeľné častice, zakalenie alebo zmena farby.
Neotvorené blistrové balenie môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.
Po otvorení blistra dodržiavajte aseptické podmienky. Na intravitreálne podanie injekcie sa má použiť injekčná ihla 30 G x ½ palca.

Pokyny na používanie naplnenej injekčnej striekačky:

1. Keď ste pripravený na podanie Eyley, otvorte škatuľku a vyberte sterilné blistrové balenie. Opatrne otvorte blistrové balenie, tak aby ste zabezpečili sterilitu jeho obsahu. Injekčnú striekačku položte na sterilný podnos, pokým sa pripravíte na kompletizáciu.

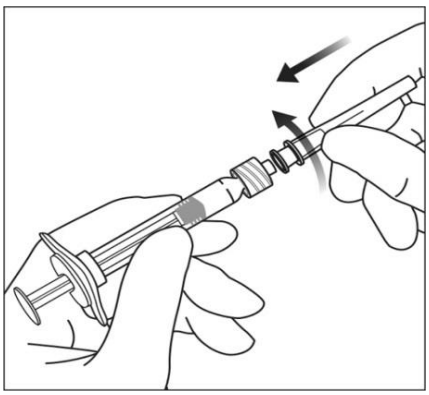
2. Použitím aseptického postupu vyberte injekčnú striekačku zo sterilného blistrového balenia.

3. Pri odstraňovaní uzáveru injekčnej striekačky držte injekčnú striekačku v jednej ruke, zatiaľ čo palcom a ukazovákom druhej ruky uchopíte uzáver injekčnej striekačky. Upozornenie: Uzáver injekčnej striekačky odkrúťte (uzáver neodlamujte).

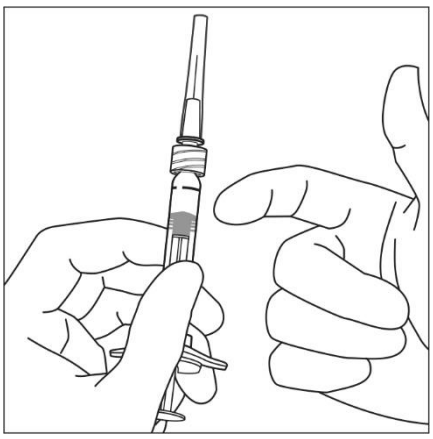


4. Nevyťahujte piest, aby sa zamedzilo strate sterility lieku.

5. Použitím aseptického postupu pootočením pevne nasaďte injekčnú ihlu na nadstavec so závitom („Luer lock“) na injekčnú striekačku.

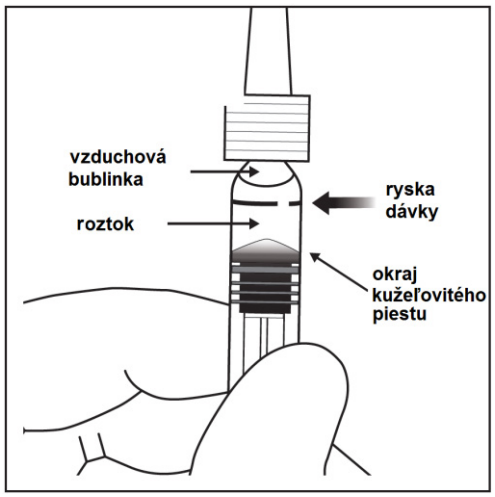


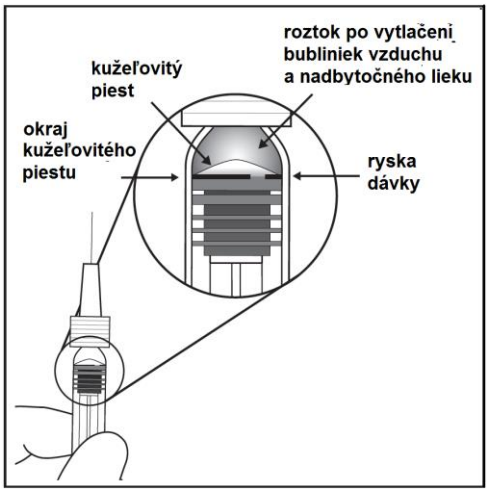
6. Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch.



7. Na odstránenie všetkých bubliniek a **nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj kužeľovitého piesta (nie špičku kužeľovitého piesta) s ryskou dávky na injekčnej striekačke** (čo zodpovedá 0,05 ml, t.j. 2 mg afliberceptu).

Poznámka: Toto presné nastvenie piesta je veľmi dôležité, pretože jeho nesprávne umiestnenie môže viesť k podaniu väčšej alebo menšej dávky ako je odporúčané.





8. Injekciu podávajte opatrne a za stáleho stláčania piesta. Akonáhle piest dosiahne dno injekčnej striekačky, netlačte na piest. **Nepodávajte žiadny zvyškový roztok, ktorý v injekčnej striekačke spozorujete.**

9. Naplnená injekčná striekačka je len na jednorazové použitie. Odobratie viacerých dávok z jednej naplnenej striekačky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.
Po podaní injekcie sa musí celý nepoužitý liek zlikvidovať.

Písomná informácia pre opatrovateľov predčasne narodených detí

Eylea 40 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
aflibercept

PREDČASNE NARODENÉ DETI

Informácie pre dospelých nájdete na druhej strane tejto písomnej informácie. [platí pre 1 jazyk]

Informácie pre dospelých nájdete na stránke vyššie. [platí pre 2 alebo viac jazykov]

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dieťaťu podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak spozorujete akýkoľvek príznak vedľajších účinkov, obráťte sa na lekára dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eylea a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako sa dieťaťu podá Eylea
3. Ako sa dieťaťu podá Eylea
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eyleu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eylea a na čo sa používa

Eylea je roztok, ktorý sa podáva injekčne do oka. Eylea patrí do skupiny liekov nazývaných antineovaskularizačné látky (t.j. blokujú novotvorbu ciev). Obsahuje liečivo nazývané aflibercept.

Eylea sa používa u predčasne narodených detí na liečbu očného ochorenia nazývaného retinopatia predčasne narodených detí (ROP). Deti s ROP majú abnormálny rast nových krvných ciev v zadnej časti oka (sietnica), ktorý je vyvolaný vaskulárnym endoteliálnym rastovým faktorom (VEGF). To môže spôsobovať zhoršenie videnia a v závažných prípadoch trvalú slepotu.

Aflibercept, liečivo v Eylei, blokuje činnosť skupiny faktorov, známych ako VEGF-A (vaskulárny endoteliálny rastový faktor A) a PlGF (placentárny rastový faktor).

Preukázalo sa, že Eylea zastavuje rast nových nezvyčajných krvných ciev v oku, ktoré často prepúšťajú tekutinu alebo krvácajú. Eylea môže pomôcť stabilizovať stratu zraku, a v mnohých prípadoch zlepšuje stratu zraku súvisiacu s ROP.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako sa dieťaťu podá Eylea

Eylea sa dieťaťu nepodá:
- ak je **alergické** na aflibercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak má v oku alebo v okolí oka aktívnu infekciu alebo je na ňu podozrenie (infekcia oka alebo jeho okolia),
- ak má ťažký zápal oka (prejavujúci sa bolesťou alebo sčervenaním).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako sa dieťaťu podá Eylea, obráťte sa na lekára dieťaťa:
- ak bola u dieťaťa vykonaná operácia oka počas uplynulých štyroch týždňov alebo ak sa plánuje počas nasledujúcich štyroch týždňov,

Okrem toho je dôležité, aby ste vedeli, že

- injekčné podanie Eyley môže u niektorých pacientov v priebehu 60 minút po podaní injekcie zapríčiniť zvýšenie tlaku v oku (vnútroočného tlaku). Lekár dieťaťa to bude kontrolovať po každom podaní injekcie.
- ak sa u dieťaťa vyvinie infekcia alebo zápal vo vnútri oka (endoftalmitída) alebo iné komplikácie, môže mať **sčervenanie/podráždenie oka**, **výtok z oka**, **opuch očného viečka** a **zvýšenú citlivosť na svetlo**. Je dôležité, aby sa všetky príznaky čo najrýchlejšie diagnostikovali a liečili.
  Ak sa u dieťaťa objavia akékoľvek uvedené prejavy alebo príznaky, okamžite to oznámte jeho lekárovi.
- lekár dieťaťa preverí, či má ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť trhliny alebo oddelenia jednej z vrstiev zadnej časti oka (odlúčenie alebo trhlina sietnice), kedy sa bude Eylea musieť podávať s opatrnosťou.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tej, ktorá je obsiahnutá v lieku Eylea, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálne tromboembolické príhody), čo môže viesť k srdcovému záchvatu alebo mozgovej mŕtvici. Po podaní injekcie Eyley do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod.

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou
- pacientov s akútnymi infekciami,
- pacientov s inými očnými poruchami, ako sú napríklad odlúčenie sietnice alebo makulárna diera.

Ak sa dieťaťa týkajú niektoré z vyššie uvedených skutočností, jeho lekár to zváži pri liečbe dieťaťa Eyleou.

Iné lieky a Eylea
Ak dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to jeho lekárovi.

Eylea obsahuje
- menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.
- 0,003 mg polysorbátu 20 v každej 0,01 ml dávke čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vaše dieťa má nejaké známe alergie.

3. Ako sa dieťaťu podá Eylea

Lekár so skúsenosťami s podávaním injekcií do oka podá injekciu Eyley do oka dieťaťa za aseptických (čistých a sterilných) podmienok.

Odporúčaná dávka je 0,4 mg afliberceptu (0,01 ml).
Eylea sa podáva ako injekcia do oka dieťaťa (intravitreálna injekcia).

Pred podaním injekcie použije lekár dieťaťa očný dezinfekčný prostriedok na dôkladné vypláchnutie oka dieťaťa na zabránenie vzniku infekcie. Lekár dieťaťa mu podá aj lokálne anestetikum na zmiernenie alebo zabránenie akejkoľvek bolesti, ktorú by dieťa mohlo mať v súvislosti s podaním injekcie.

Liečba sa začína jednou injekciou do každého oka a môže sa podať do druhého oka v ten istý deň. Lekár dieťaťa bude sledovať stav oka (očí) dieťaťa. V závislosti od toho, ako dieťa reaguje na liečbu,

jeho lekár rozhodne, či a kedy bude potrebná ďalšia liečba. Interval medzi 2 dávkami podanými injekciou do toho istého oka má byť najmenej 4 týždne.

Podrobné pokyny na používanie sú uvedené na konci tejto písomnej informácie v časti „Ako pripraviť a podať Eyleu predčasne narodeným deťom“.

Ukončenie liečby Eyleou
Ak uvažujete o ukončení liečby dieťaťa Eyleou, prediskutujte to s jeho lekárom pri najbližšej návšteve. Lekár dieťaťa vám poradí a rozhodne, ako dlho má byť dieťa liečené Eyleou.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára dieťaťa**.**

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky hlásené u viac ako jedného predčasne narodeného dieťaťa boli:
- **odlúčenie vrstvy v zadnej časti oka** (odlúčenie sietnice),
- **krvácanie v zadnej časti oka** (retinálne krvácanie),
- **krvou podliate oko**, čo je spôsobené krvácaním z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka (spojovkové krvácanie),
- **krvácanie v mieste podania injekcie,**
- **zvýšenie tlaku v oku,**
- **opuch očného viečka.**

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli pozorované pri použití Eyley **u dospelých** sú uvedené nižšie. Tieto vedľajšie účinky samôžu vyskytnúť aj u predčasne narodených detí:
- **alergické reakcie** (precitlivenosť).

Môžu byť závažné a vyžadujú, aby ste okamžite kontaktovali lekára dieťaťa.

Vedľajšie účinky postihujúce oči spôsobené samotným postupom podania injekcie môžu byť **závažné** a zahŕňajú:
- **slepotu,**
- **závažnú infekciu alebo zápal** vo vnútri oka (endoftalmitída),
- **odlúčenie, trhlinu alebo krvácanie** svetlocitlivej vrstvy v zadnej časti oka (odlúčenie alebo trhlina sietnice),
- **zákal šošovky** (katarakta),
- **krvácanie do oka** (krvácanie do sklovca),
- **odlúčenie** látky podobnej gélu vo vnútri oka od sietnice (odlúčenie sklovca),
- **zvýšenie tlaku** vo vnútri oka (zvýšený vnútroočný tlak), pozri časť 2.

Tieto závažné vedľajšie účinky postihujúce oči sa v klinických skúšaniach u dospelých vyskytovali u menej než 1 z 1 900 injekcií.

Je dôležité čo najskôr identifikovať a liečiť závažné vedľajšie účinky ako infekcia vnútri oka alebo odlúčenie sietnice.
Okamžite informujte lekára dieťaťa, ak po injekcii spozorujete príznaky v oku dieťaťa, ako napríklad:
- **sčervenanie/podráždenie,**
- **výtok z oka,**
- **opuch očného viečka,**
- **zvýšená citlivosť na svetlo.**

Ďalšie vedľajšie účinky pozorované u dospelých sú opísané nižšie.

Zoznam hlásených vedľajších účinkov
Nasleduje zoznam vedľajších účinkov hlásených ako pravdepodobne súvisiacich s injekčným postupom alebo liekom. Neznepokojujte sa tým, pretože u dieťaťa sa nemusia vyskytnúť žiadne z nich. Vždy prediskutujte akékoľvek podozrenie na vedľajšie účinky s lekárom dieťaťa.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
- zhoršenie zraku,
- krvácanie v zadnej časti oka (retinálne krvácanie),
- krvou podliate oko, čo je spôsobené krvácaním z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka,
- bolesť oka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
- trhlina alebo oddelenie jednej z vrstiev v zadnej časti oka, ktoré sa prejavujú ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli, ktoré môžu viesť k strate zraku (trhlina/odlúčenie v pigmentovom epiteli sietnice*, trhlina/odlúčenie sietnice),
  *) Stavy známe ako súvisiace s vlhkou formou VPDM; pozorované iba u pacientov s vlhkou formou VPDM.
- degenerácia sietnice spôsobujúca zhoršenie zraku,
- krvácanie do oka (krvácanie do sklovca),
- niektoré formy zákalu šošovky (katarakta),
- poškodenie prednej vrstvy očnej gule (rohovky),
- zvýšený tlak v oku,
- pohybujúce sa škvrny pri videní (zákaly sklovca),
- odlúčenie látky podobnej gélu vo vnútri oka od sietnice (odlúčenie sklovca, ktoré sa prejavuje ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli),
- pocit prítomnosti niečoho v oku,
- zvýšená tvorba sĺz,
- opuch očného viečka,
- krvácanie v mieste podania injekcie,
- sčervenanie oka.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
- alergické reakcie (precitlivenosť)**,
  ** Boli hlásené reakcie ako: vyrážka, svrbenie (pruritus), žihľavka (urtikária) a ojedinelé prípady závažných alergických (anafylaktických/anafylaktoidných) reakcií.
- závažný zápal alebo infekcia vo vnútri oka (endoftalmitída),
- zápal očnej dúhovky alebo iných častí oka (iritída, uveitída, iridocyklitída, zápal prednej očnej komory),
- zvláštny pocit v oku,
- podráždenie očného viečka,
- opuch prednej vrstvy očnej gule (rohovky).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
- slepota,
- zákal šošovky po poškodení (traumatická katarakta),
- zápal látky podobnej gélu vo vnútri oka,
- hnis v oku.

Neznáme (z dostupných údajov):
- zápal bielej časti oka spojený so začervenaním a bolesťou (skleritída).

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tým, ktoré sú obsiahnuté v lieku Eylea, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálnych trombembolických príhod), ktoré môžu viesť k srdcovému infarktu alebo cievnej mozgovej príhode. Po podaní injekcie Eyley do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Eylei existuje možnosť imunitnej reakcie (tvorba protilátok).

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vedľajších účinkov, opýtajte sa lekára dieťaťa.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak u dieťaťa spozorujete akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eyleu

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení obalu po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
- Neotvorený blister môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eylea obsahuje
- Liečivo je: aflibercept. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,09 ml, čo zodpovedá najmenej 3,6 mg afliberceptu. Jedna naplnená injekčná striekačka poskytuje dávku 0,4 mg afliberceptu v 0,01 ml.
- Ďalšie zložky sú: polysorbát 20 (E 432), monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH), heptahydrát monohydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH), chlorid sodný, sacharóza, voda na injekcie.

Ďalšie informácie nájdete v časti 2 „Eylea obsahuje“.

Ako vyzerá Eylea a obsah balenia
Eylea je injekčný roztok (injekcia) v naplnenej v injekčnej striekačke. Roztok je bezfarebný až bledožltý.
Veľkosť balenia: 1 naplnená injekčná striekačka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu.

Pre získanie informácií v lokálnom jazyku naskenujte tento kód a prejdite na webovú stránku https://www.pi.bayer.com/eylea1.
Súčasťou je QR kód s odkazom na písomnú informáciu.

<----------

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Ako pripraviť a podať Eyleu predčasne narodeným deťom

Naplnená injekčná striekačka je určená **len na liečbu jedného oka**. Odobratie viacerých dávok z naplnenej injekčnej striekačky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

Sterilný blister s naplnenou injekčnou striekačkou neotvárajte mimo čistej miestnosti určenej na podávanie.Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 0,4 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,01 ml). Na liečbu predčasne narodených detí sa na podanie jednej dávky 0,4 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,01 ml) musí použiť pediatrický dávkovač PICLEO v kombinácii s naplnenou injekčnou striekačkou. Pozri nasledujúcu časť „***Pokyny na použitie naplnenej injekčnej striekačky***“.

Injekčný roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Naplnenú injekčnú striekačku nepoužívajte ak sú viditeľné častice, zakalenie alebo zmena farby.

Neotvorené blistrové balenie môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.
Po otvorení blistra dodržiavajte aseptické podmienky.
Na intravitreálne podanie injekcie sa má použiť injekčná ihla 30 G x ½ palca.

Pokyny na používanie naplnenej injekčnej striekačky:
Pri príprave naplnenej injekčnej striekačky na podanie predčasne narodeným deťom postupujte podľa krokov 1 a 2 nižšie a potom sa riaďte návodom na použitie, ktorý je súčasťou balenia pediatrického dávkovača PICLEO.

1. Keď ste pripravený na podanie Eyley, otvorte škatuľku a vyberte sterilné blistrové balenie. Opatrne otvorte blistrové balenie, tak aby ste zabezpečili sterilitu jeho obsahu. Injekčnú striekačku položte na sterilný podnos, pokým sa pripravíte na kompletizáciu.

2. Použitím aseptického postupu vyberte injekčnú striekačku zo sterilného blistrového balenia.

Písomná informácia pre používateľa

Eylea 40 mg/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke
aflibercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Eylea a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Eyleu
3. Ako vám podajú Eyleu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eyleu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eylea a na čo sa používa

Eylea je roztok, ktorý sa podáva injekčne do oka na liečbu očných ochorení u dospelých nazývaných

- neovaskulárna (vlhká) vekom podmienená degenerácia makuly (vlhká VPDM),
- poškodenie zraku spôsobené edémom makuly v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (vetvy sietnicovej žily (BRVO) alebo centrálnej sietnicovej žily (CRVO)),
- poškodenie zraku spôsobené diabetickým edémom makuly (DEM),
- poškodenie zraku spôsobené choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV).

Aflibercept, liečivo v Eylei, blokuje činnosť skupiny faktorov, známych ako VEGF-A (vaskulárny endoteliálny rastový faktor A) a PlGF (placentárny rastový faktor).

U pacientov s vlhkou VPDM a myopickou CNV sa tieto faktory, v prípade ich nadbytku, podieľajú na abnormálnej tvorbe nových krvných ciev v oku. Tieto nové krvné cievy môžu spôsobiť prepúšťanie krvných zložiek do oka a napokon môžu poškodiť tkanivá v oku, zodpovedné za videnie.

U pacientov s CRVO dochádza k upchatiu hlavnej krvnej cievy, ktorá odvádza krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým vzniká opuch makuly (oblasť sietnice, ktorá je zodpovedná za ostré videnie), čo sa nazýva edém makuly. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálne videnie bude rozmazané.

U pacientov s BRVO dochádza k upchatiu jednej alebo viacerých vetiev sietnicovej žily, ktorá odvádza krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým vzniká opuch makuly.

Diabetický edém makuly je opuch sietnice vyskytujúci sa u pacientov s diabetom z dôvodu presakovania tekutiny z krvných ciev do makuly. Makula je časť sietnice umožňujúca ostré videnie. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálne videnie bude rozmazané.

Preukázalo sa, že Eylea zastavuje rast nových nezvyčajných krvných ciev v oku, ktoré často prepúšťajú tekutinu alebo krvácajú. Eylea môže pomôcť stabilizovať stratu zraku, a v mnohých prípadoch zlepšuje stratu zraku súvisiacu s vlhkou VPDM, CRVO, BRVO, DEM a myopickou CNV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Eyleu

Eyleu vám nepodajú:
- ak ste alergický na aflibercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte v oku alebo v okolí oka aktívnu infekciu alebo je na ňu podozrenie (infekcia oka alebo jeho okolia),
- ak máte ťažký zápal oka (prejavujúci sa bolesťou alebo sčervenaním).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Eyleu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:
- ak máte glaukóm (zelený zákal),
- ak sa u vás vyskytlo videnie záblesков svetla alebo náhly väčší počet malých čiastočiek pohybujúcich sa v zrakovom poli,
- ak vám bola vykonaná operácia oka počas uplynulých štyroch týždňov alebo ak sa plánuje počas nasledujúcich štyroch týždňov,
- ak máte ťažkú formu CRVO alebo BRVO (ischemická CRVO alebo BRVO), liečba Eyleou sa neodporúča.

Okrem toho je dôležité, aby ste vedeli, že:

- Bezpečnosť a účinnosť Eyley pri súčasnom podávaní do oboch očí sa neskúmali a v prípade takéhoto použitia môže viesť k zvýšenému riziku výskytu vedľajších účinkov.
- Injekčné podanie Eyley môže u niektorých pacientov v priebehu 60 minút po podaní injekcie zapríčiniť zvýšenie tlaku v oku (vnútroočného tlaku). Váš lekár vás bude kontrolovať po každom podaní injekcie.
- Ak sa u vás vyvinie infekcia alebo zápal vo vnútri oka (endoftalmitída) alebo iné komplikácie, môžete mať bolesť oka alebo zhoršenie nepríjemných pocitov v oku, zhoršenie sčervenania oka, rozmazané alebo oslabené videnie a zvýšenú citlivosť na svetlo. Je dôležité, aby sa všetky príznaky čo najrýchlejšie diagnostikovali a liečili.
- Váš lekár preverí, či máte ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť trhliny alebo oddelenia jednej z vrstiev v zadnej časti oka (odlúčenie alebo trhlina sietnice; a odlúčenie alebo trhlina pigmentového epitelu sietnice), kedy sa bude Eylea musieť podávať s opatrnosťou.
- Eylea sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa.
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej troch ďalších mesiacov po poslednej injekcii Eyley.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tej, ktorá je obsiahnutá v lieku Eylea, môže súvisieť s riziko vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálne tromboembolické príhody), čo môže viesť k srdcovému záchvatu alebo mozgovej mŕtvici. Po podaní injekcie Eyley do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu, prechodný ischemický záchvat alebo infarkt mykardu sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DEM alebo myopickej CNV. Ak sa vás týkajú niektoré z uvedených skutočností, Eylea vám bude podávaná s opatrnosťou.

K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s liečbou
- pacientov s DEM spôsobeným diabetom typu I,
- diabetikov s veľmi vysokými priemernými hladinami glykémie (HbA1c nad 12 %),
- diabetikov s ochorením nazývaným proliferatívna diabetická retinopatia (ochorenie očí spôsobené diabetom).

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou
- pacientov s akútnymi infekciami,
- pacientov s inými očnými poruchami, ako sú napríklad odlúčenie sietnice alebo makulárna diera,
- pacientov s nekontrolovaným vysokým krvným tlakom,
- pacientov iného, ako ázijského pôvodu s myopickou CNV,
- pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV,
- pacientov s poškodením okolia centrálnej časti makuly (extrafoveálne lézie) s myopickou CNV.

Ak sa vás týkajú niektoré z vyššie uvedených skutočností, váš lekár to zváži pri vašej liečbe Eyleou.

Deti a dospievajúci
Použitie Eyley u detí alebo dospievajúcich do 18 rokov sa neskúmalo, pretože vlhká VPDM, CRVO, BRVO, DEM a myopická CNV sa vyskytujú hlavne u dospelých. Preto jej použitie v tejto vekovej skupine nie je relevantné.

Iné lieky a Eylea
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie
- Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej troch ďalších mesiacov po poslednej injekcii Eyley.
- Nie sú skúsenosti s použitím Eyley u tehotných žien. Eylea sa nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa. Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, pred začatím liečby Eyleou sa poraďte so svojím lekárom.
- Malé množstvá Eyley môžu prechádzať do materského mlieka. Účinky na dojčených novorodencov/dojčatá nie sú známe. Eylea sa neodporúča počas dojčenia. Ak dojčíte, pred liečbou Eyleou sa poraďte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Po podaní injekcie s Eyleou môžete mať niektoré prechodné poruchy videnia. Pokiaľ pretrvávajú, neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Eylea obsahuje
- menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.
- 0,015 mg polysorbátu 20 v každej 0,05 ml dávke čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako vám podajú Eyleu

Lekár so skúsenosťami s podávaním injekcií do oka vám podá Eyleu do oka za aseptických (čistých a sterilných) podmienok.

Odporúčaná dávka je 2 mg afliberceptu (0,05 ml).
Eylea sa podáva ako injekcia do oka (intravitreálna injekcia).

Pred podaním injekcie použije lekár očný dezinfekčný prostriedok na dôkladné vypláchnutie vášho oka na zabránenie vzniku infekcie. Lekár vám podá aj lokálne anestetikum na zmiernenie alebo zabránenie akejkoľvek bolesti, ktorú by ste mohli mať v súvislosti s podaním injekcie.

Vlhká VPDM

Pacienti s vlhkou VPDM sa budú liečiť jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami, po ktorých sa pokračuje injekciou po ďalších dvoch mesiacoch.

Váš lekár potom rozhodne, či môže liečebný interval medzi injekciami zostať dva mesiace alebo, ak bude váš stav stabilný, môže sa postupne predlžovať v 2- alebo 4-týždňových intervaloch.

Ak sa váš stav zhorší, interval medzi injekciami sa môže skrátiť.

Edém makuly v dôsledku BRVO alebo CRVO

Váš lekár vám určí najvhodnejší liečebný rozpis. Vaša liečba začne sériou injekcií Eyley podávaných raz mesačne. Ak váš lekár zhodnotí váš stav ako stabilný počas troch mesiacov liečby, môžu sa intervaly podávania lieku predĺžiť na viac ako jeden mesiac.

Interval medzi dvomi injekciami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak pokračujúca liečba nie je pre vás prínosom, váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Eyleou.

Kým sa váš stav stabilizuje, bude vaša liečba pokračovať podávaním injekcií v mesačných intervaloch. Môže byť potrebné podať tri alebo aj viac injekcií.

Váš lekár bude sledovať, ako reagujete na liečbu a môže v liečbe pokračovať postupným predlžovaním intervalu medzi injekciami tak, aby sa udržal stabilný stav. Ak sa váš stav pri predĺžených intervaloch začne zhoršovať, váš lekár primerane skráti intervaly.

Na základe toho, ako budete reagovať na liečbu, vám lekár naplánuje kontrolné vyšetrenia a liečbu.

Diabetický edém makuly (DEM)

Pacienti s DEM sa budú liečiť jednou injekciou mesačne po dobu prvých piatich mesiacov a následne jednou injekciou každé dva mesiace.

Liečebný interval sa môže udržiavať na 2 mesiacoch alebo sa môže prispôsobiť vášmu stavu na základe lekárskeho vyšetrenia. Váš lekár stanoví rozvrh následných vyšetrení.

Váš lekár sa môže rozhodnúť liečbu ukončiť, ak vám pokračujúca liečba Eyleou neprináša prospech.

Myopická CNV

Pacienti s myopickou CNV sa budú liečiť jednorazovou injekciou. Ďalšie injekcie dostanete, iba ak vyšetrenie u vášho lekára ukáže, že sa váš stav nezlepšil.

Interval medzi dvomi injekciami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak sa váš stav zlepší a neskôr sa ochorenie vráti, váš lekár môže znovu začať liečbu.

Váš lekár stanoví plán následných vyšetrení.

Ak sa vynechá dávka Eyley
Dohodnite si novú návštevu na vyšetrenie a podanie injekcie.

Ak prestanete užívať Eyleu
Pred ukončením liečby kontaktujte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára**.**

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Môžu sa objaviť **alergické reakcie** (precitlivenosť). **Tieto môžu byť závažné a vyžadujú, aby ste okamžite kontaktovali vášho lekára.**

S podaním Eyley môžu byť spojené niektoré vedľajšie účinky postihujúce oči, ktoré sú spôsobené samotným postupom podania injekcie. Niektoré z nich môžu byť **závažné** a zahŕňajú **slepotu**, **závažnú infekciu alebo zápal vo vnútri oka** (endoftalmitída), **trhlinu, odlúčenie alebo krvácanie svetlocitlivej vrstvy v zadnej časti oka** (trhlina alebo odlúčenie sietnice), **zákal šošovky** (katarakta), **krvácanie do oka** (krvácanie do sklovca), **odlúčenie gélovej substancie vo vnútri oka od sietnice** (odlúčenie sklovca) a **zvýšenie tlaku** vo **vnútri oka**, pozri časť 2. Tieto závažné vedľajšie účinky postihujúce oči sa vyskytovali u menej než 1 z každých 1 900 injekcií v klinických skúšaniach.

Ak sa vám po podaní injekcie náhle zhorší videnie alebo ak sa bolesť oka a začervenanie zhorší, **obráťte sa ihneď na svojho lekára**.

Zoznam hlásených vedľajších účinkov
Nasleduje zoznam vedľajších účinkov hlásených ako pravdepodobne súvisiacich s injekčným postupom alebo liekom. Neznepokojujte sa tým, pretože u vás sa nemusia vyskytnúť žiadne z nich. Vždy prediskutujte akékoľvek podozrenie na vedľajšie účinky s vaším lekárom.

Veľmi časté vedľajšie účinky *(môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):*
- zhoršenie zraku,
- krvácanie v zadnej časti oka (retinálne krvácanie),
- krvou podliate oko, čo je spôsobené krvácaním z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka,
- bolesť oka.

Časté vedľajšie účinky *(môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):*
- trhlina alebo oddelenie jednej z vrstiev v zadnej časti oka, ktoré sa prejavujú ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli, ktoré môžu viesť k strate zraku (trhlina/odlúčenie v pigmentovom epiteli sietnice*, trhlina/odlúčenie sietnice),
- degenerácia sietnice (spôsobujúca zhoršenie zraku),
- krvácanie do oka (krvácanie do sklovca),
- niektoré formy zákalu šošovky (katarakta),
- poškodenie prednej vrstvy očnej gule (rohovky),
- zvýšený tlak v oku,
- pohybujúce sa škvrny pri videní (zákaly sklovca),
- odlúčenie látky podobnej gélu vo vnútri oka od sietnice (odlúčenie sklovca, ktoré sa prejavuje ako záblesky svetla s plávajúcmi škvrnami v zornom poli),
- pocit prítomnosti niečoho v oku,
- zvýšená tvorba sĺz,
- opuch očného viečka,
- krvácanie v mieste podania injekcie,
- sčervenanie oka.

*) Stavy známe ako súvisiace s vlhkou VPDM; pozorované iba u pacientov s vlhkou VPDM.

Menej časté vedľajšie účinky *(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):*
- alergické reakcie (precitlivenosť)**,
- závažný zápal alebo infekcia vo vnútri oka (endoftalmitída),
- zápal očnej dúhovky alebo iných častí oka (iritída, uveitída, iridocyklitída, zápal prednej očnej komory),
- zvláštny pocit v oku,
- podráždenie očného viečka,
- opuch prednej vrstvy očnej gule (rohovky).

**Boli hlásené reakcie ako: vyrážka, svrbenie (pruritus), žihľavka (urticaria) a ojedinelé prípady závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.

Zriedkavé vedľajšie účinky *(môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):*
- slepota,
- zákal šošovky po poškodení (traumatická katarakta),
- zápal látky podobnej gélu vo vnútri oka,
- hnis v oku.

Neznáme (z dostupných údajov):
- zápal bielej časti oka spojený so začervenaním a bolesťou (skleritída).

V klinických skúšaniach bol u pacientov s vlhkou VPDM dostávajúcich lieky na riedenie krvi zvýšený výskyt krvácania z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka (spojovkové krvácanie). Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a Eyleou.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tým, ktoré sú obsiahnuté v lieku Eylea, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálnych trombembolických príhod), ktoré môžu viesť k srdcovému infarktu alebo cievnej mozgovej príhode. Po podaní injekcie Eyley do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Eylei existuje možnosť imunitnej reakcie (tvorba protilátok).

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eyleu

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení obalu po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
- Neotvorenú injekčnu liekovku môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eylea obsahuje
- Liečivo je: aflibercept. Jedna injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml, čo zodpovedá najmenej 4 mg afliberceptu. Jedna injekčná liekovka poskytuje dávku 2 mg afliberceptu v 0,05 ml.
- Ďalšie zložky sú: polysorbát 20 (E432), monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH), heptahydrát monohydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH), chlorid sodný, sacharóza, voda na injekcie.

Ďalšie informácie nájdete v časti 2 „Eylea obsahuje“.

Ako vyzerá Eylea a obsah balenia
Eylea je injekčný roztok (injekcia) v injekčnej liekovke. Roztok je bezfarebný až bledožltý.
Veľkosť balenia: 1injekčná liekovka + 1 filtračná ihla.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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)1-316 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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu.

Pre získanie informácií v lokálnom jazyku naskenujte tento kód a prejdite na webovú stránku https://www.pi.bayer.com/eylea2.
Súčasťou je QR kód s odkazom na písomnú informáciu.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Injekčná liekovka je určená **len na liečbu jedného oka**.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg aflibercepu (čo zodpovedá 0,05 ml). Prebytočný objem sa musí pred podaním odstrániť.

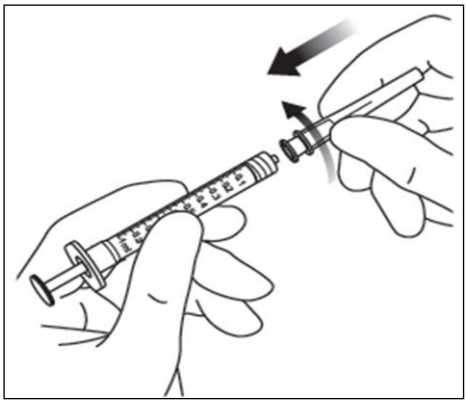
Injekčný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu zafarbenia alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. Injekčnú liekovku nepoužívajte ak sú viditeľné častice, zakalenie alebo zmena farby. V prípade, že niečo také zistíte, liek zlikvidujte.

Neotvorenú injekčnu liekovku môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín. Po otvorení injekčnej liekovky dodržiavajte aseptické podmienky.
Na intravitreálne podanie injekcie sa má použiť injekčná ihla 30 G x ½ palca.

Pokyny na používanie injekčnej liekovky:

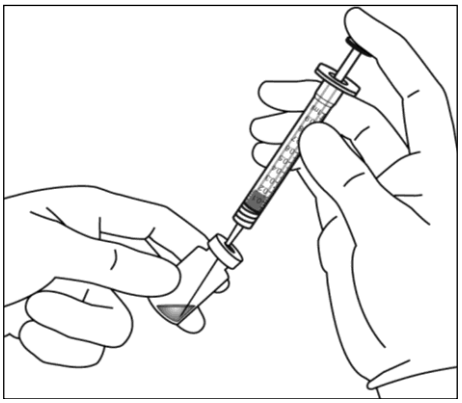
1. Odstráňte plastové viečko a vydezinfikujte vonkajšiu časť gumenej zátky injekčnej liekovky.

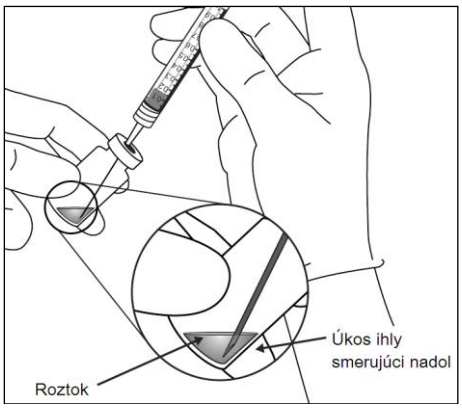
2. Nasaďte 18 G injekčnú ihlu s 5-mikrometrovým filtrom dodanú v škatuľke, na 1-ml sterilnú injekčnú striekačku s nadstavcom so závitom („Luer lock“).



3. Vtlačte injekčnú ihlu s filtrom do stredu zátky injekčnej liekovky až kým nie je celá injekčná ihla v injekčnej liekovke a špička ihly sa dotýka dna alebo okraja dna injekčnej liekovky.

4. Použitím aseptického postupu odoberte celý obsah injekčnej liekovky s Eyleou do injekčnej striekačky. Držte injekčnú liekovku vo zvislej polohe, mierne naklonenú, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu. Uistite sa, že je úkos ihly ponorený do roztoku, aby sa zabránilo nasatiu vzduchu. Pokračujte v naťahovaní lieku s naklonenou liekovkou a ponoreným úkosom ihly s filtrom do tekutiny.

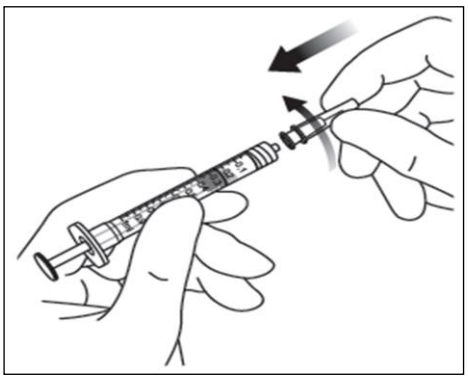




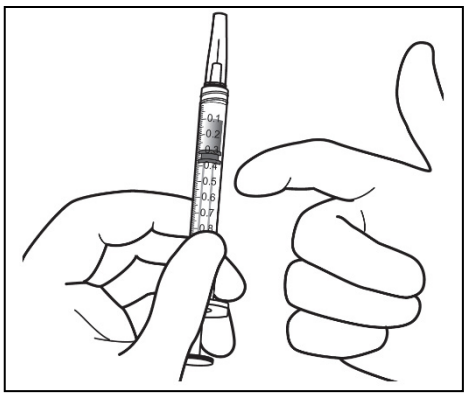
5. Dbajte na to, aby ste pri vyprázdňovaní injekčnej liekovky dostatočne vytiahli piest, aby sa injekčná ihla s filtrom úplne vyprázdnila.

6. Odstráňte injekčnú ihlu s filtrom a zlikvidujte ju správnym spôsobom.
Poznámka: Injekčná ihla s filtrom sa nesmie použiť na intravitreálne podanie injekcie.

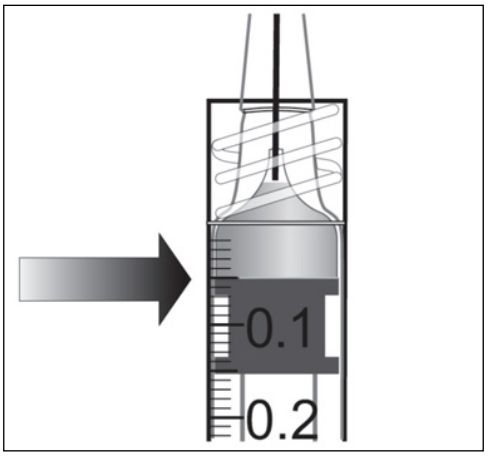
7. Použitím aseptického postupu pootočením pevne nasaďte injekčnú ihlu 30 G x ½ palca na nadstavec so závitom („Luer lock“) injekčnej striekačky.

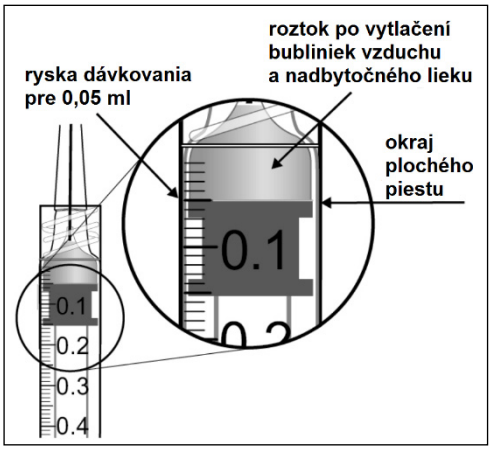


8. Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch.



9. Na odstránenie všetkých bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj plochého piesta s ryskou, ktorá označuje na injekčnej striekačke 0,05 ml.





10. Injekčné liekovky sú len na jednorazové použitie. Odobratie viacerých dávok z jednej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.
Po podaní injekcie sa musí celý nepoužitý liek zlikvidovať.

Písomná informácia pre používateľa

Eylea 114,3 mg/ml injekčný roztok
aflibercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eylea a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Eyleu
3. Ako bude podaná Eylea
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eyleu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eylea a na čo sa používa

Čo je Eylea
Eylea obsahuje liečivo aflibercept. To patrí do skupiny liekov nazývaných antineovaskularizačné liečivá.

Váš lekár vám injekčne podá Eyleu do oka na liečbu očných porúch u dospelých nazývaných:
- vlhká, vekom podmienená degenerácia makuly (vlhká VPDM),
- zrakové poškodenie spôsobené diabetickým edémom makuly (DEM),
- zrakové poškodenie spôsobené edémom makuly v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (vetvy sietnicovej žily, centrálnej sietnicovej žily a hemiretinálnej žily (RVO)).

Tieto poruchy ovplyvňujú makulu (žltú škvrnu). Makula je centrálnou časťou membrány citlivej na svetlo na zadnej strane oka. Je zodpovedná za ostré videnie.
Vlhká VPDM je spôsobená tvorbou a rastom nezvyčajných krvných ciev pod makulou. Z týchto nezvyčajných krvných ciev môže presakovať tekutina alebo krv do oka. Presakujúce krvné cievy spôsobujúce opuch makuly vedú k DEM. U pacientov s RVO je upchatá jedna alebo viac krvných ciev, ktoré odvádzajú krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým opuch makuly (časť sietnice, ktorá je zodpovedná za ostré videnie). Tento opuch sa nazýva edém makuly. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálne videnie bude rozmazané.
Tieto poruchy môžu zhoršovať váš zrak.

Ako účinkuje Eylea
Eylea zastavuje rast nových nezvyčajných krvných ciev v oku. Eylea môže pomôcť stabilizovať a často zlepšiť zrak.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Eyleu

Eyleu nedostanete, ak:
- ste alergický na aflibercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- máte v oku alebo v okolí oka infekciu,

- máte bolesť alebo sčervenanie oka (ťažký zápal oka).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako dostanete Eyleu, obráťte sa na svojho lekára, ak:
- máte glaukóm (zelený zákal) – ochorenie oka spôsobené vysokým tlakom v oku,
- sa u vás vyskytlo videnie zábleskov svetla alebo tmavých plávajúcich škvŕn a ak sa ich veľkosť alebo počet náhle zvýši,
- ste mali počas uplynulých 4 týždňov operáciu oka alebo ak sa operácia oka plánuje počas nasledujúcich 4 týždňov.

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyvinú:
- sčervenanie oka,
- bolesť oka,
- zvýšené nepohodlie,
- rozmazané alebo zhoršené videnie,
- zvýšená citlivosť na svetlo.

Môžu to byť príznaky zápalu alebo infekcie a váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Eyleou.

Okrem toho je dôležité, aby ste vedeli, že:
- bezpečnosť a účinnosť Eyley pri súčasnom podávaní do oboch očí sa neskúmali a takéto použitie môže zvyšovať riziko výskytu vedľajších účinkov.
- injekčné podanie Eyley môže u niektorých pacientov v priebehu 60 minút po podaní injekcie zapríčiniť zvýšenie tlaku v oku. Váš lekár vás bude kontrolovať po každom podaní injekcie.
- váš lekár preverí ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť trhliny alebo oddelenia jednej z vrstiev v zadnej časti oka. V takýchto prípadoch vám bude lekár podávať Eyleu s opatrnosťou.
- ženy, ktoré by mohli otehotnieť, musia počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej injekcii Eyley používať účinnú antikoncepciu.

Používanie látok podobných tej, ktorá je obsiahnutá v lieku Eylea, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy, čo môže viesť k srdcovému záchvatu alebo mozgovej mŕtvici. To sa teoreticky môže stať po injekcii Eyley do oka. Ak ste za posledných 6 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu, prechodný ischemický záchvat alebo infarkt myokardu, váš lekár vám bude podávať Eyleu s opatrnosťou.

Deti a dospievajúci
Použitie Eyley u detí alebo dospievajúcich do 18 rokov sa neskúmalo, pretože uvedené ochorenia sa vyskytujú hlavne u dospelých. Preto jej použitie v tejto vekovej skupine nie je relevantné.

Iné lieky a Eylea
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie
- Ženy, ktoré by mohli otehotnieť, musia počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej injekcii Eyley používať účinnú antikoncepciu.
- Skúsenosti s použitím Eyley u tehotných žien sú obmedzené. Ženy nesmú dostávať Eyleu počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby pre ženu nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa.
- Malé množstvá Eyley môžu prechádzať do materského mlieka. Účinok na dojčených novorodencov/dojčatá nie je známy. Eylea sa neodporúča počas dojčenia.

Preto, ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako dostanete tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Potom, ako dostanete Eyleu, môžete mať niektoré prechodné problémy s videním. Pokiaľ pretrvávajú, neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Eylea obsahuje polysorbát 20
Tento liek obsahuje 0,021 mg polysorbátu 20 v každej 0,07 ml dávke čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako bude podaná Eylea

Odporúčaná dávka je 8 mg aflibercептu na jednu injekciu.

Vlhká forma VPDM a DEM
- Počas prvých 3 mesiacov dostanete každý mesiac 1 injekciu.
- Potom môžete dostávať injekcie až každých 6 mesiacov. Váš lekár rozhodne o frekvencii podávania na základe ochorenia oka.
- Ak Vám lekár zmení liečbu na Eyleu 114,3 mg/ml, o frekvencii podávania rozhodne po prvej injekcii.

Edém makuly v dôsledku RVO
- Počas prvých 3 mesiacov dostanete každý mesiac 1 injekciu.
- Potom váš lekár rozhodne o frekvencii podávania na základe ochorenia oka.
- Ak vám lekár zmení liečbu na Eyleu 114,3 mg/ml, o frekvencii podávania rozhodne po prvej injekcii.

Spôsob podania
Váš lekár vám injekčne podá Eyleu do oka (intravitreálna injekcia).

Pred podaním injekcie použije lekár očný dezinfekčný prostriedok na dôkladné vypláchnutie vášho oka na zabránenie vzniku infekcie. Lekár vám podá očné kvapky (lokálne anestetikum) na znecitlivenie oka na zmiernenie alebo zabránenie bolesti z injekcie.

Ak ste vynechali dávku Eyley
Dohodnite si čo najskôr novú návštevu u svojho lekára.

Pred ukončením liečby Eyleou
Pred ukončením liečby sa poraďte so svojím lekárom. Ukončenie liečby môže zvýšiť riziko straty zraku a váš zrak sa môže zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára**.**

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky injekcie Eyley sú spôsobené buď samotným liekom alebo postupom podania injekcie a najčastejšie postihujú oko.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné
Ihneď sa obráťte na svojho lekára, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich účinkov:
- častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako 1 z 10 ľudí
  - zakalenie šošovky (katarakta),
  - zvýšenie tlaku vnútri oka,
  - krvácanie v zadnej časti oka (krvácanie do sietnice),
  - krvácanie vnútri oka (krvácanie do sklovca),
- menej častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí
  - určité formy zakalenia šošovky (subkapsulárna/nukleárna katarakta),
  - odlúčenie, trhlina alebo krvácanie svetlocitlivej vrstvy v zadnej časti oka, ktorých dôsledkom sú záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami, ktoré niekedy môžu viesť k strate zraku (odlúčenie alebo trhlina sietnice).

Iné možné vedľajšie účinky
Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
- alergické reakcie,
- pohybujúca sa škvrna v zornom poli (zákaly sklovca),
- odlúčenie látky podobnej gélu vo vnútri oka (odlúčenie sklovca),
- znížená ostrosť videnia,
- bolesť oka,
- krvácanie vo vnútri oka (spojovkové krvácanie),
- poškodenie čírej vrstvy očnej gule pred dúhovkou (bodkovitá keratitída, abrázia rohovky).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
- odlúčenie alebo trhlina jednej z vrstiev v zadnej časti oka, ktoré sa prejavujú ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli, ktoré niekedy môžu viesť k strate zraku (trhlina/odlúčenie pigmentového epitelu sietnice),
- zápal očnej dúhovky, iných častí oka alebo látky podobnej gélu vo vnútri oka (uveitída, iritída, iridocyklitída, vitritída),
- niektoré formy zákalu šošovky (kortikálna katarakta),
- poškodenie prednej vrstvy očnej gule (erózia rohovky),
- rozmazané videnie,
- bolesť oka v mieste podania injekcie,
- pocit prítomnosti niečoho v oku,
- zvýšená tvorba sĺz,
- krvácanie v mieste podania injekcie,
- sčervenanie oka,
- zakalenie šošovky (šošovkové opacity),
- opuch očného viečka,
- sčervenanie oka (očná hyperémia),
- podráždenie v mieste podania injekcie,
- degenerácia svetlocitlivej membrány v zadnej časti oka (degenerácia sietnice),
- opuch prednej vrstvy očnej gule (opuch rohovky).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
- slepota,
- závažný zápal alebo infekcia vnútri oka (endoftalmitída),
- podráždenie očného viečka.

Neznáme (z dostupných údajov):
- zápal bielej časti oka spojený so začervenaním a bolesťou (skleritída).

Okrem vyššie uvedených vedľajších účinkov sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:
- nezvyčajný pocit v oku,
- poškodenie povrchu čírej prednej vrstvy oka (defekt epitelu rohovky),
- zápal iných častí oka (zápal prednej očnej komory),
- zakalenie šošovky v dôsledku poranenia (traumatická katarakta),
- hnis v oku (hypopyon),
- závažné alergické reakcie.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eyleu

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení obalu po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (pri teplote 2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
- Neotvorená liekovka sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.
- Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eylea obsahuje
- Liečivo je aflibercept. 1 ml roztoku obsahuje 114,3 mg afliberceptu. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,263 ml. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,07 ml obsahujúcej 8 mg afliberceptu.
- Ďalšie zložky sú: sacharóza, arginínium-chlorid, monohydrát histidínium-chloridu, histidín, polysorbát 20, voda na injekcie.

Ďalšie informácie nájdete v časti 2 „Eylea obsahuje polysorbát 20“.

Ako vyzerá Eylea a obsah balenia
Eylea je injekčný roztok (injekcia). Roztok je bezfarebný až bledožltý.
Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka + 1 filtračná ihla.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23 – 799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu.

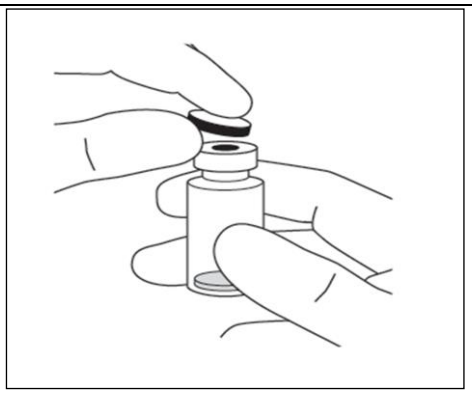
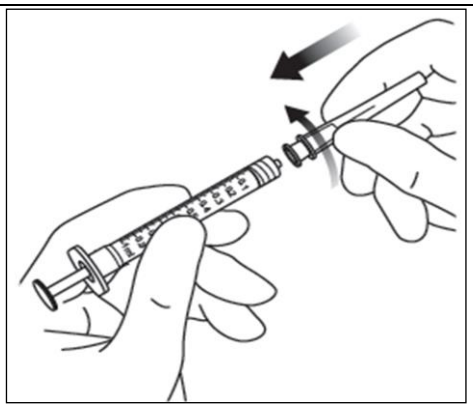
Pre získanie informácií v lokálnom jazyku naskenujte tento kód a prejdite na webovú stránku https://www.pi.bayer.com/eylea3.
Súčasťou je QR kód s odkazom na písomnú informáciu.

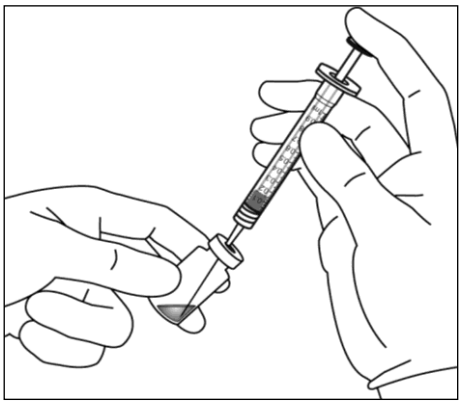
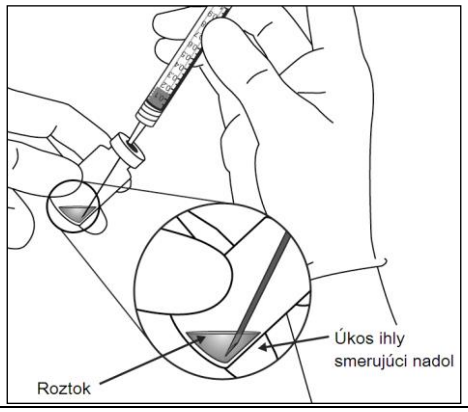
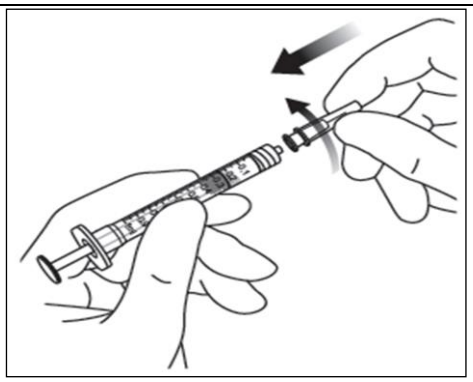
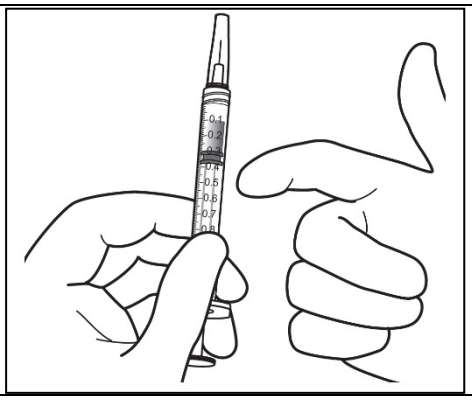
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

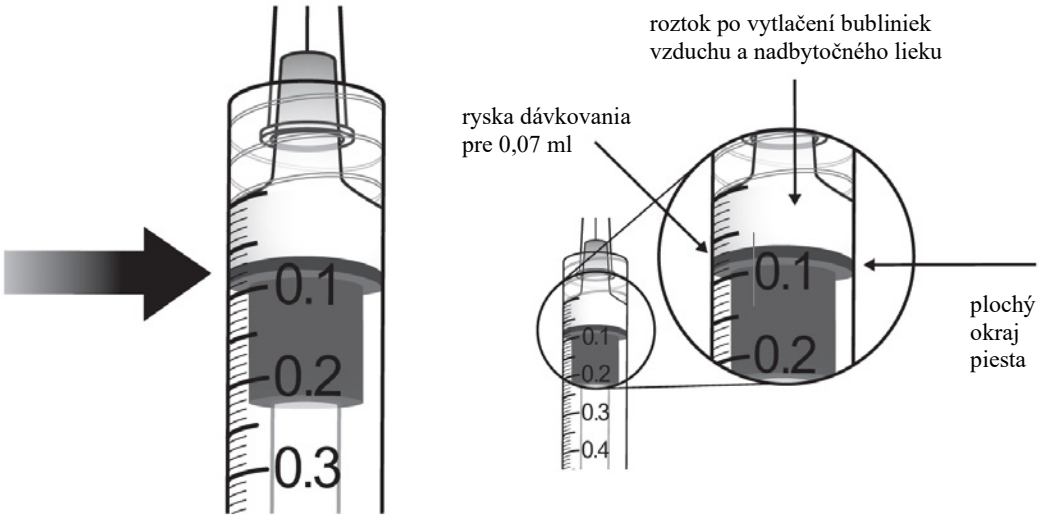
Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie do jedného oka. Odobratie viacerých dávok z jednej injekčnej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

Nepoužívajte, ak sú obal alebo jeho komponenty po dátume exspirácie, poškodené alebo sa s nimi manipulovalo.
Skontrolujte označenie na injekčnej liekovke, aby ste sa uistili, že máte silu Eyley, akú plánujete použiť. Pri 8 mg dávke sa vyžaduje použitie injekčnej liekovky Eylea 114,3 mg/ml.

Intravitreálne podanie injekcie sa má vykonávať pomocou injekčnej ihly veľkosti 30 G × ½ palca (nie je súčasťou balenia). Použitie menšej ihly (vyššia hodnota G), ako je odporúčaná injekčná ihla veľkosti 30 G × ½ palca, môže viesť k zvýšeniu sily potrebnej na podanie injekcie.

1.	Pred podaním vizuálne skontrolujte injekčný roztok. **Nepoužívajte** injekčnú liekovku, ak sú v nej viditeľné častice, zakalenie alebo zmena zafarbenia.
2.	Odstráňte plastové viečko a vydezinfikujte vonkajšiu časť gumenej zátky injekčnej liekovky. 
3.	Kroky 3 - 10 vykonajte s použitím aseptického postupu. Nasaďte injekčnú ihlu s filtrom dodanú v škatuľke, na 1-ml sterilnú injekčnú striekačku s nadstavcom so závitom („Luer lock“). 
4.	Vtlačte injekčnú ihlu s filtrom do stredu zátky injekčnej liekovky, až kým nie je celá injekčná ihla v injekčnej liekovke a špička ihly sa dotýka dna alebo okraja dna injekčnej liekovky.

5.	Odoberte celý obsah injekčnej liekovky s Eyleou do injekčnej striekačky. Držte injekčnú liekovku vo zvislej polohe, mierne naklonenú, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu. Uistite sa, že je úkos ihly ponorený do roztoku, aby sa zabránilo nasatiu vzduchu. Pokračujte v naťahovaní lieku s naklonenou liekovkou a ponoreným úkosom ihly s filtrom do tekutiny.  
6.	Dbajte na to, aby ste pri vyprázdňovaní injekčnej liekovky dostatočne vytiahli piest, aby sa ihla s filtrom úplne vyprázdnila. Po injekcii sa akýkoľvek nepoužitý liek musí zlikvidovať.
7.	Odstráňte ihlu s filtrom a zlikvidujte ju správnym spôsobom. **Poznámka:** Ihla s filtrom sa **nesmie** použiť na intravitreálne podanie injekcie.
8.	Pootočením pevne nasaďte injekčnú ihlu 30 G × ½ palca na nadstavec so závitom („Luer lock“) injekčnej striekačky. 
9.	Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch. 

10.	Na odstránenie všetkých bubliniek a vytlačenie nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali plochý okraj piesta s ryskou, ktorá označuje na injekčnej striekačke **0,07 ml**.
	

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Eylea 114,3 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
aflibercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eylea a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Eyleu
3. Ako bude podaná Eylea
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eyleu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eylea a na čo sa používa

Čo je Eylea
Eylea obsahuje liečivo aflibercept. To patrí do skupiny liekov nazývaných antineovaskularizačné liečivá.

Váš lekár vám injekčne podá Eyleu do oka na liečbu očných porúch u dospelých nazývaných:
- vlhká, vekom podmienená degenerácia makuly (vlhká VPDM),
- zrakové poškodenie spôsobené diabetickým edémom makuly (DEM),
- zrakové poškodenie spôsobené edémom makuly v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (vetvy sietnicovej žily, centrálnej sietnicovej žily a hemiretinálnej žily (RVO)).

Tieto poruchy ovplyvňujú makulu (žltú škvrnu). Makula je centrálnou časťou membrány citlivej na svetlo na zadnej strane oka. Je zodpovedná za ostré videnie.
Vlhká VPDM je spôsobená tvorbou a rastom nezvyčajných krvných ciev pod makulou. Z týchto nezvyčajných krvných ciev môže presakovať tekutina alebo krv do oka. Presakujúce krvné cievy spôsobujúce opuch makuly vedú k DEM. U pacientov s RVO je upchatá jedna alebo viac krvných ciev, ktoré odvádzajú krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým opuch makuly (časť sietnice, ktorá je zodpovedná za ostré videnie). Tento opuch sa nazýva edém makuly. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálne videnie bude rozmazané.
Tieto poruchy môžu zhoršovať váš zrak.

Ako účinkuje Eylea
Eylea zastavuje rast nových nezvyčajných krvných ciev v oku. Eylea môže pomôcť stabilizovať a často zlepšiť zrak.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Eyleu

Eyleu nedostanete, ak:
- ste alergický na aflibercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- máte v oku alebo v okolí oka infekciu,

- máte bolesť alebo sčervenanie oka (ťažký zápal oka).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako dostanete Eyleu, obráťte sa na svojho lekára, ak:
- máte glaukóm (zelený zákal) – ochorenie oka spôsobené vysokým tlakom v oku,
- sa u vás vyskytlo videnie zábleskov svetla alebo tmavých plávajúcich škvŕn a ak sa ich veľkosť alebo počet náhle zvýši,
- ste mali počas uplynulých 4 týždňov operáciu oka alebo ak sa operácia oka plánuje počas nasledujúcich 4 týždňov.

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyvinú:
- sčervenanie oka,
- bolesť oka,
- zvýšené nepohodlie,
- rozmazané alebo zhoršené videnie,
- zvýšená citlivosť na svetlo.

Môžu to byť príznaky zápalu alebo infekcie a váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Eyleou.

Okrem toho je dôležité, aby ste vedeli, že:
- bezpečnosť a účinnosť Eyley pri súčasnom podávaní do oboch očí sa neskúmali a takéto použitie môže zvyšovať riziko výskytu vedľajších účinkov.
- injekčné podanie Eyley môže u niektorých pacientov v priebehu 60 minút po podaní injekcie zapríčiniť zvýšenie tlaku v oku. Váš lekár vás bude kontrolovať po každom podaní injekcie.
- váš lekár preverí ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť trhliny alebo oddelenia jednej z vrstiev v zadnej časti oka. V takýchto prípadoch vám bude lekár podávať Eyleu s opatrnosťou.
- ženy, ktoré by mohli otehotnieť, musia počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej injekcii Eyley používať účinnú antikoncepciu.

Používanie látok podobných tej, ktorá je obsiahnutá v lieku Eylea, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy, čo môže viesť k srdcovému záchvatu alebo mozgovej mŕtvici. To sa teoreticky môže stať po injekcii Eyley do oka. Ak ste za posledných 6 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu, prechodný ischemický záchvat alebo infarkt myokardu, váš lekár vám bude podávať Eyleu s opatrnosťou.

Deti a dospievajúci
Použitie Eyley u detí alebo dospievajúcich do 18 rokov sa neskúmalo, pretože uvedené ochorenia sa vyskytujú hlavne u dospelých. Preto jej použitie v tejto vekovej skupine nie je relevantné.

Iné lieky a Eylea
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie
- Ženy, ktoré by mohli otehotnieť, musia počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej injekcii Eyley používať účinnú antikoncepciu.
- Skúsenosti s použitím Eyley u tehotných žien sú obmedzené. Ženy nesmú dostávať Eyleu počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby pre ženu nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa.
- Malé množstvá Eyley môžu prechádzať do materského mlieka. Účinok na dojčených novorodencov/dojčatá nie je známy. Eylea sa neodporúča počas dojčenia.

Preto, ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako dostanete tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Potom, ako dostanete Eyleu, môžete mať niektoré prechodné problémy s videním. Pokiaľ pretrvávajú, neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Eylea obsahuje polysorbát 20
Tento liek obsahuje 0,021 mg polysorbátu 20 v každej 0,07 ml dávke čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako bude podaná Eylea

Odporúčaná dávka je 8 mg aflibercептu na jednu injekciu.

Vlhká forma VPDM a DEM
- Počas prvých 3 mesiacov dostanete každý mesiac 1 injekciu.
- Potom môžete dostávať injekcie až každých 6 mesiacov. Váš lekár rozhodne o frekvencii podávania na základe ochorenia oka.
- Ak Vám lekár zmení liečbu na Eyleu 114,3 mg/ml, o frekvencii podávania rozhodne po prvej injekcii.

Edém makuly v dôsledku RVO
- Počas prvých 3 mesiacov dostanete každý mesiac 1 injekciu.
- Potom váš lekár rozhodne o frekvencii podávania na základe ochorenia oka.
- Ak vám lekár zmení liečbu na Eyleu 114,3 mg/ml, o frekvencii podávania rozhodne po prvej injekcii.

Spôsob podania
Váš lekár vám injekčne podá Eyleu do oka (intravitreálna injekcia).

Pred podaním injekcie použije lekár očný dezinfekčný prostriedok na dôkladné vypláchnutie vášho oka na zabránenie vzniku infekcie. Lekár vám podá očné kvapky (lokálne anestetikum) na znecitlivenie oka na zmiernenie alebo zabránenie bolesti z injekcie.

Ak ste vynechali dávku Eyley
Dohodnite si čo najskôr novú návštevu u svojho lekára.

Pred ukončením liečby Eyleou
Pred ukončením liečby sa poraďte so svojím lekárom. Ukončenie liečby môže zvýšiť riziko straty zraku a váš zrak sa môže zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára**.**

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky injekcie Eyley sú spôsobené buď samotným liekom alebo postupom podania injekcie a najčastejšie postihujú oko.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné
Ihneď sa obráťte na svojho lekára, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich účinkov:
- častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako 1 z 10 ľudí
  - zakalenie šošovky (katarakta),
  - zvýšenie tlaku vnútri oka,
  - krvácanie v zadnej časti oka (krvácanie do sietnice),
  - krvácanie vnútri oka (krvácanie do sklovca),
- menej častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí
  - určité formy zakalenia šošovky (subkapsulárna/nukleárna katarakta),
  - odlúčenie, trhlina alebo krvácanie svetlocitlivej vrstvy v zadnej časti oka, ktorých dôsledkom sú záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami, ktoré niekedy môžu viesť k strate zraku (odlúčenie alebo trhlina sietnice).

Iné možné vedľajšie účinky
Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
- alergické reakcie,
- pohybujúca sa škvrna v zornom poli (zákaly sklovca),
- odlúčenie látky podobnej gélu vo vnútri oka (odlúčenie sklovca),
- znížená ostrosť videnia,
- bolesť oka,
- krvácanie vo vnútri oka (spojovkové krvácanie),
- poškodenie čírej vrstvy očnej gule pred dúhovkou (bodkovitá keratitída, abrázia rohovky).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
- odlúčenie alebo trhlina jednej z vrstiev v zadnej časti oka, ktoré sa prejavujú ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli, ktoré niekedy môžu viesť k strate zraku (trhlina/odlúčenie pigmentového epitelu sietnice),
- zápal očnej dúhovky, iných častí oka alebo látky podobnej gélu vo vnútri oka (uveitída, iritída, iridocyklitída, vitritída),
- niektoré formy zákalu šošovky (kortikálna katarakta),
- poškodenie prednej vrstvy očnej gule (erózia rohovky),
- rozmazané videnie
- bolesť oka v mieste podania injekcie,
- pocit prítomnosti niečoho v oku,
- zvýšená tvorba sĺz,
- krvácanie v mieste podania injekcie,
- sčervenanie oka,
- zakalenie šošovky (šošovkové opacity),
- opuch očného viečka,
- sčervenanie oka (očná hyperémia),
- podráždenie v mieste podania injekcie,
- degenerácia svetlocitlivej membrány v zadnej časti oka (degenerácia sietnice),
- opuch prednej vrstvy očnej gule (opuch rohovky).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
- slepota,
- závažný zápal alebo infekcia vnútri oka (endoftalmitída),
- podráždenie očného viečka.

Neznáme (z dostupných údajov):
- zápal bielej časti oka spojený so začervenaním a bolesťou (skleritída).

Okrem vyššie uvedených vedľajších účinkov sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:
- nezvyčajný pocit v oku,
- poškodenie povrchu čírej prednej vrstvy oka (defekt epitelu rohovky),
- zápal iných častí oka (zápal prednej očnej komory),
- zakalenie šošovky v dôsledku poranenia (traumatická katarakta),
- hnis v oku (hypopyon),
- závažné alergické reakcie.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eyleu

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení obalu po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (pri teplote 2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
- Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v blistrovom balení a vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Pred použitím sa neotvorené blistrové balenie môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eylea obsahuje
- Liečivo je aflibercept. 1 ml roztoku obsahuje 114,3 mg afliberceptu. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,184 ml. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,07 ml obsahujúcej 8 mg afliberceptu.
- Ďalšie zložky sú: sacharóza, arginínium-chlorid, monohydrát histidínium-chloridu, histidín, polysorbát 20, voda na injekcie.

Ďalšie informácie nájdete v časti 2 „Eylea obsahuje polysorbát 20“.

Ako vyzerá Eylea a obsah balenia
Eylea 114,3 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke je injekčný roztok (injekcia).
Roztok je bezfarebný až bledožltý.
Veľkosť balenia: 1 naplnená injekčná striekačka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23 – 799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu.

Pre získanie informácií v lokálnom jazyku naskenujte tento kód a prejdite na webovú stránku https://www.pi.bayer.com/eylea4.
Súčasťou je QR kód s odkazom na písomnú informáciu.

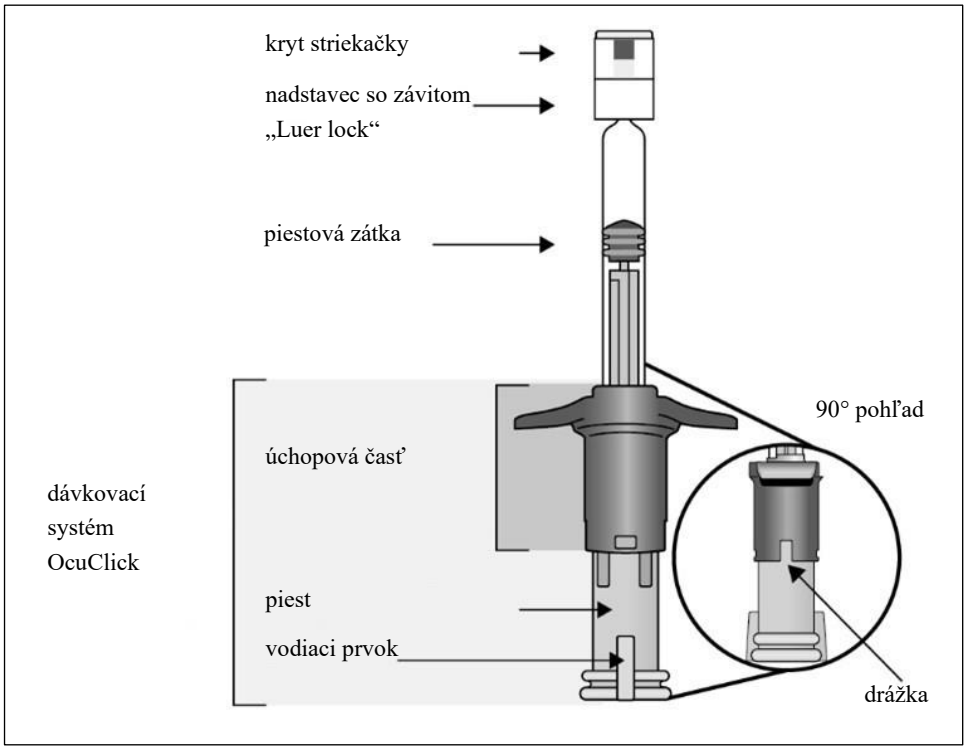
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Naplnená injekčná striekačka s dávkovacím systémom OcuClick je určená len na jednorazové použitie do jedného oka. Odobratie viacerých dávok z jednej naplnenej injekčnej striekačky s dávkovacím systémom OcuClick môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

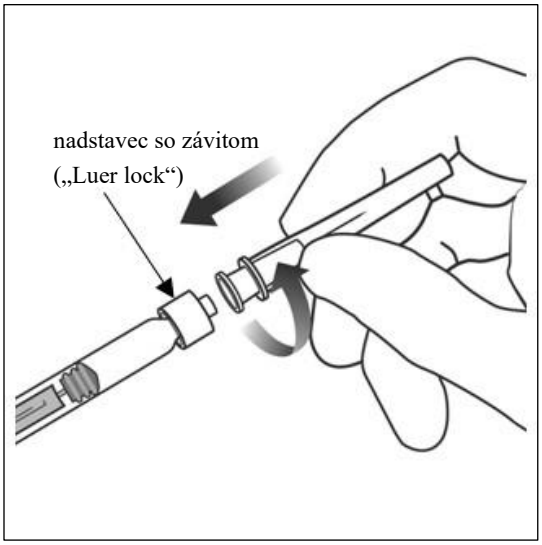
Nepoužívajte, ak sú obal alebo jeho komponenty po dátume exspirácie, poškodené alebo sa s nimi manipulovalo.
Skontrolujte označenie na naplnenej injekčnej striekačke s dávkovacím systémom OcuClick, aby ste sa uistili, že máte silu Eyley, akú plánujete použiť. Pri 8 mg dávke sa vyžaduje použitie naplnenej injekčnej striekačky Eylea 114,3 mg/ml.

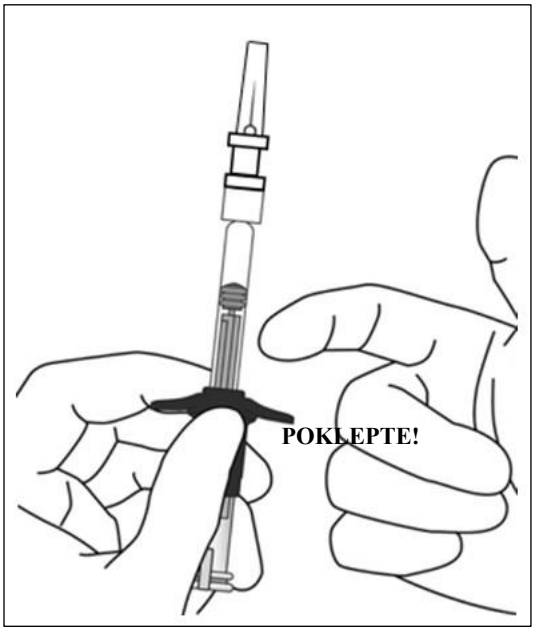
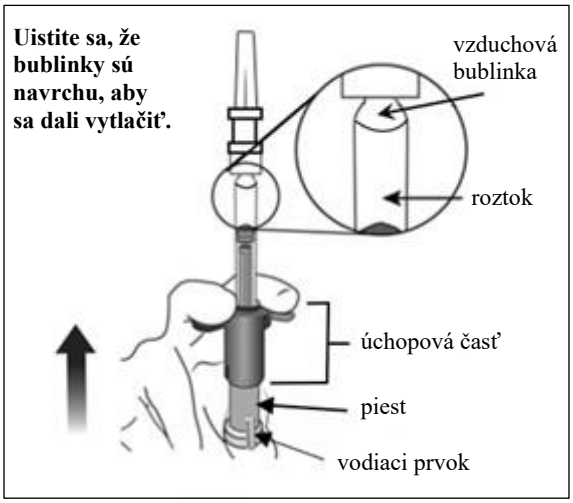
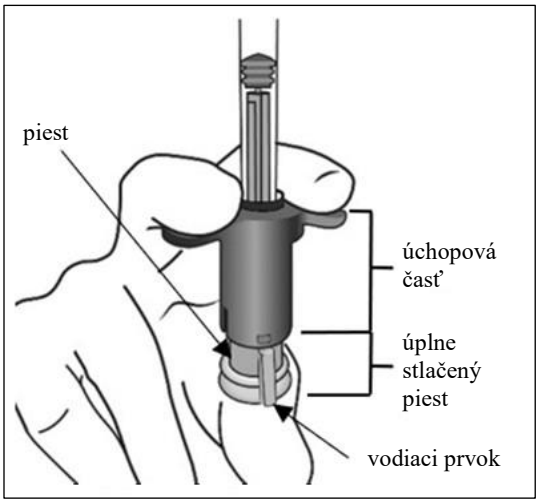
Intravitreálne podanie injekcie sa má vykonávať pomocou injekčnej ihly veľkosti 30 G × ½ palca (nie je súčasťou balenia).
Použitie menšej ihly (vyššia hodnota G), ako je odporúčaná injekčná ihla veľkosti 30 G × ½ palca, môže viesť k zvýšeniu sily potrebnej na podanie injekcie.

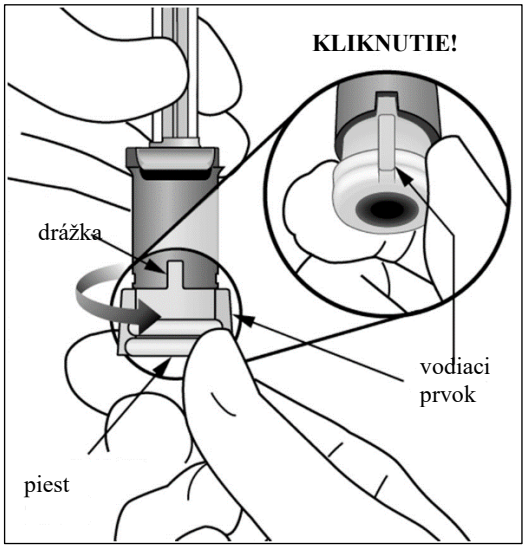
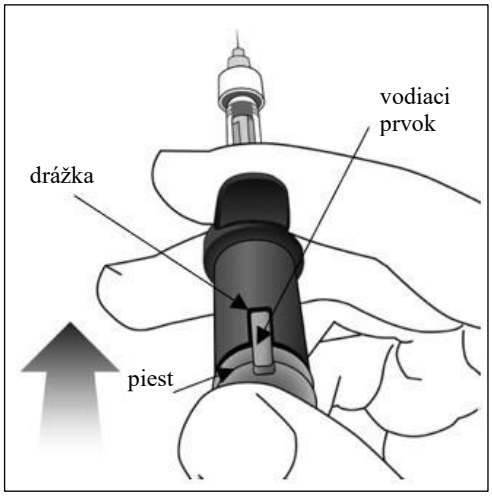
Popis naplnenej injekčnej striekačky s integrovaným dávkovacím systémom OcuClick



1.	Príprava Keď ste pripravený na podanie Eyley 114,3mg/ml, otvorte škatuľku a vyberte sterilné blistrové balenie. Opatrne otvorte blistrové balenie tak, aby ste zabezpečili sterilitu jeho obsahu. Injekčnú striekačku položte na sterilný podnos, pokým sa pripravíte na pripojenie injekčnej ihly. Použitím aseptického postupu vykonajte kroky 2-9.
2.	Vyberte injekčnú striekačku

	Vyberte injekčnú striekačku zo sterilizovaného blistrového balenia.
3.	Skontrolujte injekčnú striekačku a injekčný roztok **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak - sú v nej viditeľné častice, zakalenie alebo zmena zafarbenia, - je niektorá časť naplnenej injekčnej striekačky s dávkovacím systémom OcuClick poškodená alebo uvoľnená, - je kryt injekčnej striekačky odpojený od nadstavca so závitom („Luer lock“).
4.	Odlomte uzáver injekčnej striekačky Na **odlomenie** (nie odkrútenie) krytu injekčnej striekačky držte injekčnú striekačku v jednej ruke a kryt injekčnej striekačky medzi palcom a ukazovákom druhej ruky. **Poznámka:** Neťahajte za piest.
5.	Pripojte ihlu Pootočením pevne nasaďte injekčnú ihlu veľkosti 30 G × ½ palca na nadstavec so závitom („Luer lock“) injekčnej striekačky. 

6.	Odstráňte vzduchové bublinky Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch. 
7.	Príprava injekčnej striekačky vytlačením vzduchu a prebytočného objemu Injekčná striekačka nemá dávkovaciu rysku, pretože je určená na mechanické nastavenie dávky, ako je vysvetlené v krokoch nižšie. Príprava injekčnej striekačky a nastavenie dávky sa musí vykonať pomocou nasledujúcich krokov. Na odstránenie všetkých bubliniek a vytlačenie prebytočného lieku, pomaly stlačte piest (obrázok vľavo dole) až na doraz, t.j. keď vodiaci prvok na pieste dosiahne úchopovú časť (obrázok vpravo dole).  

8.	Nastavte dávku Otočte piest o 90 stupňov v smere alebo proti smeru hodinových ručičiek, až kým sa vodiaci prvok piestu nezarovná so štrbinou. Môžete počuť „kliknutie“. **Poznámka:** Teraz je pomôcka pripravená na podanie dávky. Piest pred zavedením do oka nestláčajte. 
9.	Podajte injekciu Zaveďte ihlu do miesta vpichu v oku. Pomaly vstreknite roztok stlačením piesta až na doraz, t.j. kým vodiaci prvok nie je úplne zasunutý v drážke. Keď je vodiaci prvok zasunutý v drážke, už nevyvíjajte ďalší tlak. Je normálne, ak v injekčnej striekačke spozorujete malé množstvo zvyšného roztoku. 
10.	Naplnená injekčná striekačka je určená na podanie jednorazovej dávky a len na jedno použitie. Po podaní injekcie vyhoďte použitú injekčnú striekačku do nádoby na ostré predmety.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.