

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Eylea 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 40 mg aflibercepta*.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje vsaj 0,09 ml izvlečnega volumna raztopine, kar ustreza vsaj 3,6 mg aflibercepta. To zadostuje za aplikacijo enega odmerka po 0,05 ml, ki vsebuje 2 mg aflibercepta, odraslim bolnikom, ali za aplikacijo enega odmerka po 0,01 ml, ki vsebuje 0,4 mg aflibercepta, nedonošenčkom.

* Fuzijski protein, sestavljen iz delov ekstracelularnih domen receptorjev 1 in 2 humanega žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor), vezanega na Fc del humanega IgG1. Aflibercept je pridobljen z rekombinantno DNK tehnologijo v K1 celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,3 mg polisorbata 20 (E 432).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra, brezbarvna do bledorumena in izoosmotska.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Eylea je indicirano pri odraslih za zdravljenje

- neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (AMD - Age-related Macular Degeneration) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapore veje mrežnične vene (BRVO - Branch Retinal Vein Occlusion) ali zapore centralne mrežnične vene (CRVO - Central Retinal Vein Occlusion)) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME - Diabetic Macular Oedema) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi miopične horoidalne neovaskularizacije (miopične CNV - myopic Choroidal Neovascularisation) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Eylea je indicirano pri nedonošenčkih za zdravljenje

- retinopatije nedonošenčkov (ROP - Retinopathy of Prematurity) cone I (stopnja 1+, 2+, 3 ali 3+), cone II (stopnja 2+ ali 3+) ali agresivne posteriorne retinopatije nedonošenčkov (AP-ROP - aggressive posterior ROP).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Eylea je samo za intravitrealno injiciranje.

Zdravilo Eylea sme aplicirati samo usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij.

Odmerjanje

Vlažna starostna degeneracija makule

Priporočeni odmerek zdravila Eylea je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Zdravljenje z zdravilom Eylea se začne z eno injekcijo na mesec, tri zaporedne mesece. Interval med posameznimi odmerki se nato podaljša na dva meseca.

Zdravnik glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege presodi, ali lahko interval med injekcijami ostane dva meseca ali pa ga dodatno podaljša, na primer z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, kjer se intervali med injekcijami podaljšujejo za 2- ali 4-tedne, da se ohrani stabilna ostrina vida in/ali anatomski izgled rumene pege.

Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati.

Zahtev, kako pogosto spremljati bolnika med injekcijami, ni. Spremljanje bolnika poteka po presoji zdravnika; pregledi so lahko pogostejši kot je injiciranje zdravila. Intervalov med injekcijami, daljših od štirih mesecev ali krajših od štirih tednov, niso preučevali. (glejte poglavje 5.1).

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapore veje mrežnične vene ali centralne mrežnične vene)

Priporočeni odmerek zdravila Eylea je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Po začetni injekciji se zdravilo aplicira enkrat na mesec. Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Če ocena ostrine vida in anatomski izgled rumene pege kažeta, da bolnik nima koristi od nadaljevanja zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Eylea prenehati.

Mesečno zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežena največja ostrina vida in/ali ni znakov napredovanja bolezni. Morda bo tri ali več zaporednih mesecev potrebna ena injekcija na mesec.

Zdravljenje bo morda treba nadaljevati z režimom »zdravi in podaljšaj«, tj. s postopnim podaljševanjem intervala med injekcijami, da se ohrani stabilen vid in/ali anatomski izgled rumene pege, čeprav ni dovolj podatkov za odločitev glede dolžine intervalov. Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati.

Načrt spremljanja in zdravljenja bolnika mora določiti lečeči zdravnik in sicer glede na odziv posameznega bolnika na zdravljenje.

Spremljanje napredovanja bolezni lahko vključuje klinični pregled, funkcijske preiskave in slikovne metode (npr. optična koherentna tomografija ali fluoresceinska angiografija).

Diabetični makularni edem

Priporočeni odmerek zdravila Eylea je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Zdravljenje z zdravilom Eylea se začne z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev, nato pa nadaljuje z eno injekcijo vsaka dva meseca.

Po presoji zdravnika se lahko glede na oceno ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege interval med injekcijami vzdržuje na 2 meseca ali se prilagodi posamezniku, na primer z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, kjer se intervali med injekcijami običajno podaljšujejo za 2 tedna, da se ohrani stabilna ostrina vida in/ali anatomske izgled rumene pege. Podatki o intervalih med injekcijami, daljših od štirih mesecev, so omejeni. Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati. Intervalov med injekcijami, krajših od štirih tednov, niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Načrt spremljanja bolnika mora določiti lečeči zdravnik.

Če ocena ostrine vida in anatomske izgled rumene pege kaže, da bolnik nima koristi od nadaljevanja zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Eylea prenehati.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Priporočeni odmerek zdravila Eylea je ena intravitrealna injekcija 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Dodatni odmerki se lahko uporabijo, če ocena ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege kaže, da je bolezen še prisotna. Ponovitve bolezni je treba zdraviti kot nov pojav bolezni.

Načrt spremljanja bolnika mora določiti lečeči zdravnik.

Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Retinopatija nedonošenčkov (ROP)

Priporočeni odmerek zdravila Eylea je ena intravitrealna injekcija 0,4 mg aflibercepta, kar ustreza 0,01 ml raztopine.

Zdravljenje ROP se začne z eno injekcijo na oko in se lahko daje v obe očesi na isti dan. Če obstajajo znaki aktivne bolezni, se lahko v 6 mesecih po začetku zdravljenja aplicirata skupno do 2 injekciji na oko. Interval med dvema injekcijama, injiciranimi v isto oko, mora biti vsaj 4 tedne.

Posebne populacije

Okvara jeter in/ali ledvic

Specifičnih študij o uporabi zdravila Eylea pri bolnikih z okvaro jeter in/ali ledvic niso izvedli.

Glede na razpoložljive podatke odmerka zdravila Eylea pri teh bolnikih ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Posebna obravnava ni potrebna. Izkušnje pri bolnikih z diabetičnim makularnim edemom, starejših od 75 let, so omejene.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacije, ki niso ROP, nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Eylea ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV.

Način uporabe

Intravitrealne injekcije mora v skladu s strokovnimi standardi in veljavnimi smernicami aplicirati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij. Potrebno je zagotoviti ustrezno anestezijo in aseptične pogoje, vključno z uporabo lokalnega mikrobiocida širokega spektra

(npr. nanos povidon joda na kožo okoli očesa, veko in površino očesa). Priporoča se kirurška dezinfekcija rok, uporaba sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega inštrumenta).

Takoj po intravitrealni injekciji je treba preveriti intraokularni tlak. To je možno z ugotavljanjem perfuzije glave vidnega živca ali s tonometrijo. Vedno naj bo na voljo sterilna oprema, če bi bila potrebna paracenteza.

Odrasle bolnike je treba poučiti, da po intravitrealni injekciji takoj poročajo o vseh simptomih, ki bi lahko kazali na endoftalmitis (npr. bolečina v očesu, pordelost očesa, fotofobija, zamegljen vid). Bolnike z ROP morajo zdravstveni delavci opazovati glede katerih koli znakov, ki bi lahko kazali na endoftalmitis (npr. rdečina/draženje očesa, izcedek iz očesa, oteklina veke, fotofobija). Starše in negovalce je tudi treba poučiti, da opazujejo in takoj poročajo o katerem koli znaku, ki bi lahko kazal na endoftalmitis.

Eno napolnjeno injekcijsko brizgo se sme uporabiti za zdravljenje samo enega očesa. Če se raztopino iz ene injekcijske brizge uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Odrasli

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Izvlečni volumen brizge je količina, ki se lahko izvleče iz brizge in se ne porabi v celoti. Za zdravilo Eylea napolnjene injekcijske brizge je izvlečni volumen vsaj 0,09 ml. **Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka** (glejte poglavje 6.6).

Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge lahko povzroči preveliko odmerjanje. Za odstranitev mehurčkov in iztis presežnega volumna zdravila počasi pritiskajte na bat, dokler se **ravni rob gumijastega tesnila bata (ne konica gumijastega tesnila bata) ne poravna s črto za odmerjanje na brizgi** (ustreza 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepta) (glejte poglavji 4.9 in 6.6).

Injekcijsko iglo je treba zabosti 3,5–4,0 mm za limbusom v vitrealno votlino. Pri tem se je treba izogibati horizontalnemu meridianu in iglo usmeriti naravnost v sredino zrkla. Nato se v vitrealno votlino injicira 0,05 ml raztopine. Naslednje odmerke je treba injicirati na različna mesta beločnice.

Po injiciranju je treba neuporabljeno zdravilo zavreči.

Pediatrična populacija

Za zdravljenje nedonošenčkov je treba uporabiti pediatrični pripomoček za odmerjanje PICLEO v kombinaciji z napolnjeno injekcijsko brizgo za aplikacijo enega odmerka 0,4 mg aflibercepta (kar ustreza 0,01 ml raztopine za injiciranje) (glejte poglavje 6.6).

Injekcijsko iglo je treba zabosti v oko 1,0 do 2,0 mm od limbusa; usmerjena naj bo proti vidnemu živcu.

Po injiciranju je treba neuporabljeno zdravilo zavreči.

Za navodila glede rokovanja z zdravilom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino aflibercept ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Aktivna okužba očesa ali periokularna okužba ali sum nanjo. Aktivno hudo vnetje v očesu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije povezane z intravitrealnimi injekcijami

Intravitrealne injekcije, tudi tiste z zdravilom Eylea, so povezovali z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, regmatogenim odstopom mrežnice, raztrganinami mrežnice in iatrogeno travmatsko katarakto (glejte poglavje 4.8). Pri uporabi zdravila Eylea je treba vedno upoštevati ustrezne aseptične tehnike injiciranja. V tednu po prejemu injekcije je treba bolnike dodatno spremljati, da se v primeru okužbe lahko začne zgodnje zdravljenje.

Odrasle bolnike je treba poučiti, da takoj poročajo o katerem koli simptomu, ki bi lahko kazal na endoftalmitis ali katerega koli od zgoraj navedenih dogodkov.

Bolnike z ROP morajo zdravstveni delavci opazovati glede katerih koli znakov, ki bi lahko kazali na endoftalmitis (npr. rdečina/draženje očesa, izcedek iz očesa, oteklina veke, fotofobija).

Starše in negovalce je tudi treba poučiti, da opazujejo in takoj poročajo o katerem koli znaku, ki bi lahko kazal na endoftalmitis.

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje) za odrasle bolnike. Presežni volumen zdravila je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka (glejte poglavji 4.2 in 6.6).

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot je priporočeni odmerek 0,4 mg (kar ustreza 0,01 ml raztopine) za nedonošenčke (glejte poglavje 6.6). Napolnjeno injekcijsko brizgo je treba uporabljati v kombinaciji s pediatričnim pripomočkom za odmerjanje PICLEO, da se prepreči uporaba večjega volumna od priporočenega, kar bi lahko povzročilo povišanje intraokularnega tlaka (glejte poglavji 4.9 in 6.6).

Povišanje intraokularnega tlaka so opazali v 60 minutah po intravitrealni injekciji, tudi po injiciranju zdravila Eylea (glejte poglavje 4.8). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z neustrezno zdravljenim glavkomom (zdravila Eylea ne injicirajte, če je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg). V vseh primerih je treba zato ustrezno spremljati intraokularni tlak in perfuzijo glave vidnega živca in ustrezno ukrepati.

Imunogenost

Ker je aflibercept terapevtski protein, obstaja možnost za imunogenost zdravila Eylea (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba poučiti, da poročajo o vseh znakih in simptomih vnetja v očesu npr. bolečini, fotofobiji ali pordelosti, ki bi lahko bili klinični znaki preobčutljivosti.

Sistemiški učinki

Po intravitrealnih injekcijah zaviralcev VEGF so poročali o sistemskih neželenih učinkih, tudi krvavitvah izven očesa in arterijskih tromboemboličnih dogodkih; obstaja teoretično tveganje, da je to povezano z zaviranjem VEGF. Podatki o varnosti zdravljenja bolnikov s CRVO, BRVO, DME ali miopično CNV z anamnezo možganske kapi, prehodnih ishemičnih napadov ali miokardnega infarkta v zadnjih 6 mesecih, so omejeni. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost.

Drugo

Kot pri drugih intravitrealnih zaviralcih VEGF za zdravljenje AMD, CRVO, BRVO, DME in miopične CNV je treba upoštevati tudi naslednje:

- Varnosti in učinkovitosti zdravljenja z zdravilom Eylea, sočasno apliciranim v obe očesi, niso sistematično preučevali (glejte poglavje 5.1). Če poteka zdravljenje istočasno na obeh očesih, to lahko privede do povečane sistemske izpostavljenosti, ki lahko poveča tveganje za sistemske neželene učinke.
- Sočasna uporaba drugih zaviralcev VEGF (žilni endotelijski rastni dejavnik)

Na voljo ni podatkov glede sočasne uporabe zdravila Eylea z drugimi zaviralci VEGF (sistemski ali okularni).

- Dejavniki tveganja za zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice pri zdravljenju vlažne starostne degeneracije makule z zaviralci VEGF sta obsežen in/ali visok odstop pigmentnega epitelija mrežnice. Pri uvajanju zdravila Eylea je pri bolnikih s prisotnima navedenima dejavnikoma tveganja za zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice potrebna previdnost.
- Pri bolnikih z regmatogenim odstopom mrežnice ali foramnomo makule III. ali IV. stopnje je treba z zdravljenjem prenehati.
- Če pride do raztrganja mrežnice, je treba z zdravljenjem prenehati. Zdravljenje se lahko ponovno začne šele, ko je raztrganje ustrezno ozdravljeno.
- Z zdravljenjem je treba prenehati in se ga ne sme ponovno začeti prej kot ob naslednjem načrtovanem odmerku v naslednjih primerih:
 - zmanjšana najboljša korigirana ostrina vida (BCVA) ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjo oceno ostrine vida,
 - krvavitev pod mrežnico, tudi v vidni jamici (fovea centralis), ali če je velikost krvavitve ≥ 50 % celotne lezije.
- Z zdravljenjem je treba prenehati 28 dni pred načrtovano intraokularno operacijo in se ga lahko nadaljuje 28. dan po opravljeni intraokularni operaciji.
- Zdravila Eylea se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnega tveganja za plod (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 3 mesece po zadnji intravitrealni injekciji aflibercepta uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).
- Na voljo so omejene izkušnje z zdravljenjem bolnikov z ishemično zaporo centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene. Pri bolnikih s kliničnimi znaki ireverzibilne izgube vidne funkcije zaradi ishemije se zdravljenja ne priporoča.

Pediatrična populacija

Opozorila in previdnostni ukrepi za odrasle veljajo tudi za nedonošenčke z ROP. Dolgoročni varnostni profil pri nedonošenčkih ni bil dokazan.

Populacije za katere je na voljo malo podatkov

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov z diabetičnim makularnim edemom zaradi sladkorne bolezni tipa I ali bolnikov s sladkorno boleznijo, pri katerih je HbA1c nad 12 % ali s proliferativno diabetično retinopatijo, so omejene.

Zdravila Eylea niso preučevali pri bolnikih z aktivno sistemsko okužbo ali pri bolnikih s sočasnimi očesnimi boleznimi, kot sta odstop mrežnice ali makularna luknja. Izkušenj z zdravljenjem bolnikov s sladkorno boleznijo in neurejeno hipertenzijo z zdravilom Eylea ni. Zdravnik, ki zdravi take bolnike, mora upoštevati, da ni na voljo dovolj podatkov.

Izkušenj z zdravljenjem miopične CNV z zdravilom Eylea pri neazijskih bolnikih, bolnikih, ki so že bili zdravljeni zaradi miopične CNV, in bolnikih z lezijami zunaj fovee (ekstrafovealne lezije), ni.

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje

- manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija',
- 0,003 mg polisorbata 20 v 0,01 ml odmerka ali 0,015 mg polisorbata 20 v 0,05 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasne uporabe fotodinamičnega zdravljenja (PDT - Photodynamic Therapy) z verteporfinom in zdravila Eylea niso preučevali, zato varnostni profil ni dokazan.

Pediatrična populacija

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 3 mesece po zadnji intravitrealni injekciji aflibercepta uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi aflibercepta pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na razvoj zarodka/ploda (glejte poglavje 5.3).

Čeprav je sistemska izpostavljenost po intraokularni uporabi zdravila Eylea zelo majhna, se zdravila Eylea ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če možne koristi pretehtajo možna tveganja za plod.

Dojenje

Glede na zelo omejene podatke pri ljudeh se lahko aflibercept v majhnih količinah izloča v materino mleko. Aflibercept je velika beljakovinska molekula in količina zdravila, ki ga dojenček absorbira, naj bi bila minimalna. Učinki aflibercepta na dojenega novorojenčka/dojenčka niso znani.

Kot previdnostni ukrep dojenje med uporabo zdravila Eylea ni priporočljivo.

Plodnost

Izsledki študij na živalih, pri katerih je bila sistemska izpostavljenost velika, kažejo, da ima lahko aflibercept škodljiv vpliv na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Taki učinki niso pričakovani po okularni uporabi, kjer je sistemska izpostavljenost zelo majhna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi začasnih motenj vida, povezanih z injekcijo ali preiskavo oči, imajo injekcije zdravila Eylea blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se jim vid dovolj ne izboljša.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V osmih študijah III. faze je bilo v populacijo za oceno varnosti zdravila vključenih skupaj 3102 bolnikov. Od teh bolnikov jih je bilo 2501 zdravljenih s priporočenim odmerkom 2 mg.

Resni očesni neželeni učinki, povezani s postopkom injiciranja, ki so se pojavili v zdravljenem očesu, pri manj kot 1 od 1900 intravitrealnih injekcij zdravila Eylea, so vključevali slepoto, endoftalmitis, odstop mrežnice, travmatsko katarakto, katarakto, krvavitev v steklovino, odstop steklovine in povišan intraokularni tlak (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejše opaženi neželeni učinki (pri vsaj 5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Eylea) so bili krvavitev pod očesno veznico (25 %), retinalna krvavitev (11 %), zmanjšana ostrina vida (11 %), bolečina v očesu (10 %), katarakta (8 %), povišan intraokularni tlak (8 %), odstop steklovine (7 %) in motnjave v steklovini (7 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Spodaj opisani podatki o varnosti vključujejo vse neželene učinke iz osmih študij III. faze za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV, ki so zelo verjetno povezani s postopkom injiciranja ali zdravilom.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Vsi neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem v študijah III. faze (zbrani podatki iz študij III. faze za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV) ali v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost***
Očesne bolezni	zelo pogosti	zmanjšana ostrina vida, retinalna krvavitev, krvavitev pod očesno veznico, bolečina v očesu
	pogosti	zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice*, odstop pigmentnega epitelija mrežnice, degeneracija mrežnice, krvavitev v steklovino, katarakta, kortikalna katarakta, nuklearna katarakta, subkapsularna katarakta, erozija roženice, abrazija roženice, povišanje intraokularnega tlaka, zamegljen vid, motnjave v steklovini, odstop steklovine, bolečina na mestu injiciranja, občutek tujka v očesu, močnejše solzenje, edem veke, krvavitev na mestu injiciranja, pikčasti keratitis, hiperemija veznice, očesna hiperemija
	občasni	endoftalmitis**, odstop mrežnice, raztrganine mrežnice, iritis, uveitis, iridociklitis, motnjave leče, poškodba roženičnega epitelija, draženje na mestu injiciranja, nenormalen občutek v očesu, draženje veke, motnjave v sprednjem prekatu, edem roženice
	redki	slepota, travmatska katarakta, vitritis, hipopion
	neznana	skleritis*****

* Stanja, za katera je znano, da so povezana z vlažno AMD. Opazili so jih samo v študijah vlažne AMD.

** endoftalmitis s pozitivno in negativno kulturo

*** Poročila o preobčutljivostnih reakcijah iz obdobja trženja vključujejo osip, pruritus, urtikarijo in posamezne primere hudih anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij.

**** poročila iz obdobja trženja

Opis izbranih neželenih učinkov

V študijah III. faze pri bolnikih z vlažno AMD je bila povečana incidenca krvavitev pod očesno veznico pri bolnikih, ki so prejeli antitrombotike. Med bolniki, ki so prejeli ranibizumab in zdravilo Eylea, je bilo povečanje incidence primerljivo.

Arterijski trombembolični dogodki so neželeni učinki, ki so morda povezani s sistemskim zaviranjem VEGF. Teoretično obstaja tveganje za arterijske trombembolične dogodke, tudi možgansko kap in miokardni infarkt, po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z AMD, DME, RVO, miopično CNV in ROP so opazili nizko stopnjo incidence trombemboličnih dogodkov. Pri indikacijah niso opazili razlik med skupinami, zdravljenimi z afliberceptom in primerjalno skupino.

Kot pri vseh terapevtskih proteinih obstaja tudi pri zdravilu Eylea možnost za razvoj imunogenosti.

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Eylea za zdravljenje ROP so ocenili v 6-mesečni študiji faze III, v katero je bilo vključenih 75 nedonošenčkov, ki so bili ob izhodišču zdravljeni z 0,4 mg aflibercepta. Dolgoročni varnostni profil pri nedonošenčkih ni bil dokazan.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri več kot enem bolniku, zdravljemem z 0,4 mg aflibercepta, so bili odstop mrežnice, retinalna krvavitev, krvavitev pod očesno veznico, krvavitev na mestu injiciranja, povišan intraokularni tlak in edem veke.

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri indikacijah za odrasle, veljajo tudi za nedonošenčke z ROP, čeprav v študiji faze III niso bili vsi opaženi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so uporabljali enkrat na mesec odmerke do 4 mg; v posameznih primerih pa je prišlo do prekomernega odmerjanja z odmerki po 8 mg.

Prekomerno odmerjanje z injiciranjem večje količine raztopine lahko poviša intraokularni tlak. V primeru prevelikega odmerjanja je treba spremljati intraokularni tlak in uvesti ustrezno zdravljenje, če lečeči zdravnik oceni, da je potrebno (glejte poglavje 6.6).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni/učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA05

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein, sestavljen iz delov ekstracelularnih domen receptorjev 1 in 2 humanega VEGF, vezanega na Fc del humanega IgG1.

Aflibercept je pridobljen z rekombinantno DNK tehnologijo v K1 celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Aflibercept deluje kot topen vabni receptor, ki veže VEGF-A in PlGF z večjo afiniteto kot njihovi naravni receptorji, zato lahko zavira vezavo in aktivacijo sorodnih receptorjev VEGF.

Mehanizem delovanja

Žilni endotelijski rastni dejavnik-A (VEGF-A) in placentalni rastni dejavnik (PlGF) spadata v skupino VEGF angiogenih dejavnikov, ki lahko delujejo kot močni dejavniki mitogene, kemotaktične in žilne prepustnosti za endotelijske celice. VEGF deluje preko dveh tirozinkinaznih receptorjev, VEGFR-1 in VEGFR-2, ki sta prisotna na površini endotelijskih celic. PlGF se veže samo na VEGFR-1, ki je prisoten tudi na površini levkocitov. Prekomerna aktivacija teh receptorjev z VEGF-A lahko povzroči patološko neovaskularizacijo in prekomerno žilno prepustnost. PlGF lahko v teh procesih deluje sinergično z VEGF-A, znano pa je tudi, da pospešuje infiltracijo levkocitov in vnetje žil.

Farmakodinamični učinki

Vlažna starostna degeneracija makule

Za vlažno AMD je značilna patološka horoidalna neovaskularizacija (CNV). Iztekanje krvi in tekočin iz CNV lahko povzroči zadebelitev ali edem mrežnice in/ali sub-/intraretinalno krvavitev ter posledično izgubo ostrine vida.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eylea (ena injekcija na mesec, tri zaporedne mesece, nato pa ena injekcija vsaka dva meseca), se je centralna debelina mrežnice (CRT - Central Retinal Thickness) zmanjšala kmalu po uvedbi zdravljenja in tudi povprečna velikost CNV lezije se je zmanjšala, kar je bilo v skladu z izsledki, vidnimi pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab 0,5 mg vsak mesec.

V študiji VIEW1 je bila CRT, merjena z optično koherentno tomografijo (OCT - Optical Coherence Tomography), v 52. tednu v povprečju zmanjšana (–130 mikronov v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea 2 mg vsaka dva meseca oziroma –129 mikronov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5 mg vsak mesec). Tudi v študiji VIEW2 je bila v 52. tednu CRT, merjena z OCT, v povprečju zmanjšana (–149 mikronov v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea 2 mg vsaka dva meseca oziroma –139 mikronov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5 mg vsak mesec). Zmanjšana CNV in zmanjšana CRT sta bili običajno ohranjeni tudi v drugem letu študij.

Študijo ALTAIR so izvedli pri japonskih bolnikih, ki niso bili predhodno zdravljeni za vlažno AMD. Izsledki študije so bili podobni izsledkom v študijah VIEW, in sicer ena injekcija na mesec, tri zaporedne mesece, nato ena injekcija po dveh mesecih, nato pa so nadaljevali z režimom »zdravi in podaljšaj«, tj. s spremenljivimi intervali med injekcijami (intervale so podaljševali za 2- ali 4-tedne) do največ 16-tedenskega intervala, ki je bil v skladu z vnaprej določenimi kriteriji. V 52. tednu je bila CRT, merjena z OCT, v povprečju zmanjšana (–134,4 mikronov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma –126,1 mikronov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Delež bolnikov brez tekočine na OCT v 52. tednu je bil 68,3 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 69,1 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. V drugem letu študije ALTAIR se je zmanjšanje CRT na splošno ohranilo v obeh skupinah zdravljenja.

Študija ARIES je bila zasnovana za raziskovanje neinferiornosti režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj« zdravila Eylea 2 mg, ki se začne takoj po prejemu ene injekcije na mesec, tri zaporedne mesece, in nato še ene injekcije po dveh mesecih, v primerjavi z uvedbo režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne po enem letu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so vsaj enkrat v času študije potrebovali pogostejše odmerjanje kot je vsakih 8 tednov (Q8), je CRT ostala višja, povprečno zmanjšanje CRT od izhodiščnih vrednosti do 104. tedna pa je bilo –160,4 mikronov, podobno kot pri bolnikih, zdravljenih vsakih 8 tednov (Q8) ali bolj poredko.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali zapore veje mrežnične vene

Pri CRVO in BRVO se pojavi ishemija mrežnice in spodbuja sproščanje VEGF, ki nato destabilizira tesne stike med endotelijskimi celicami in spodbuja njihovo proliferacijo. Povečano sproščanje VEGF je povezano z razpadanjem krvno-mrežnične pregrade, povečanjem prepustnosti žil, edemom mrežnice in zapleti neovaskularizacije.

Pri bolnikih, zdravljenih s 6 zaporednimi mesečnimi injekcijami zdravila Eylea 2 mg je bil opažen dosleden, hiter in robusten morfološki odgovor (na podlagi meritev izboljšanj povprečne CRT). V 24. tednu je bilo zmanjšanje CRT superiorno v primerjavi s kontrolno skupino v vseh treh študijah (COPERNICUS pri CRVO: –457 oziroma –145 mikronov; GALILEO pri CRVO: –449 oziroma –169 mikronov; VIBRANT pri BRVO: –280 oziroma –128 mikronov). Zmanjšanje CRT glede na izhodiščne vrednosti se je ohranilo do konca vsake študije, do 100. tedna v študiji COPERNICUS, 76. tedna v študiji GALILEO in 52. tedna v študiji VIBRANT.

Diabetični makularni edem

Diabetični makularni edem je posledica diabetične retinopatije in zanj sta značilna povečana žilna prepustnost in poškodbe mrežničnih kapilar, kar lahko povzroči izgubo ostrine vida.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eylea, od katerih jih je bila večina razvrščenih med bolnike s sladkorno boleznijo tipa II, je bil opazen hiter in robusten morfološki odgovor (CRT, DRSS nivo).

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} so opazili statistično značilno večje povprečno zmanjšanje CRT glede na izhodiščne vrednosti do 52. tedna v skupinah, ki so prejemale zdravilo Eylea kot v kontrolnih skupinah z laserskim zdravljenjem (–192,4 oziroma –183,1 mikronov v skupinah, ki so prejemale zdravilo Eylea 2Q8, ter –66,2 oziroma –73,3 mikronov v kontrolnih skupinah). V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} se je zmanjšanje v 100. tednu ohranilo pri –195,8 mikronov oziroma –191,1 mikronov v skupinah, ki so prejemale zdravilo Eylea 2Q8, ter –85,7 mikronov oziroma –83,9 mikronov v kontrolnih skupinah.

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} je bilo na vnaprej določen način ocenjeno izboljšanje za ≥ 2 stopnji po lestvici resnosti diabetične retinopatije. Ocena po lestvici resnosti diabetične retinopatije je bila možna pri 73,7 % bolnikov v študiji VIVID^{DME} in 98,3 % bolnikov v študiji VISTA^{DME}. V 52. tednu je prišlo do izboljšanja za ≥ 2 stopnji po lestvici resnosti diabetične retinopatije pri 27,7 % oziroma 29,1 % bolnikov v skupinah, ki sta prejemali zdravilo Eylea 2Q8, ter pri 7,5 % oziroma 14,3 % bolnikov v kontrolnih skupinah. V 100. tednu je bil odstotek 32,6 % oziroma 37,1 % v skupinah, ki sta prejemali zdravilo Eylea 2Q8, ter 8,2 % oziroma 15,6 % v kontrolnih skupinah.

V študiji VIOLET so primerjali tri različne režime odmerjanja zdravila Eylea 2 mg za zdravljenje DME po vsaj enem letu zdravljenja v fiksni intervalih, kjer se je zdravljenje začelo z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev; nato pa so nadaljevali z eno injekcijo vsaka dva meseca. V 52. in 100. tednu študije, tj. v drugem in tretjem letu zdravljenja, so bile povprečne spremembe CRT klinično podobne pri režimih odmerjanja »zdravi in podaljšaj« (ZIP), *pro re nata* (2PRN) in 2Q8, –2,1, 2,2 oziroma –18,8 mikronov v 52. tednu in 2,3, –13,9 oziroma –15,5 mikronov v 100. tednu.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Miopična horoidalna neovaskularizacija (miopična CNV) je pogost vzrok izgube vida pri odraslih s patološko kratkovidnostjo. Razvije se kot mehanizem za celjenje ran, ki so posledice ruptur Bruchove membrane in najbolj ogrožajo vid pri patološki kratkovidnosti.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eylea, v študiji MYRROR (ena injekcija na začetku zdravljenja, dodatne injekcije pa v primeru vztrajanja bolezni ali ponovitvi), se je kmalu po začetku zmanjšala CRT, v korist zdravljenja z zdravilom Eylea v 24. tednu (–79 mikronov v skupini, zdravljeni z zdravilom Eylea 2 mg oziroma –4 mikrone v kontrolni skupini), ki se je ohranila do 48. tedna. Dodatno se je zmanjšala povprečna velikost CNV lezije.

Klinična učinkovitost in varnost

Vlažna starostna degeneracija makule

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah pri bolnikih z vlažno AMD (VIEW1 in VIEW2), v katerih je bilo zdravljenih skupno 2412 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (1817 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Eylea). Bolniki so bili stari od 49 do 99 let, v povprečju 76 let. V teh kliničnih študijah je bilo približno 89 % (1616/1817) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejemala zdravilo Eylea, starih 65 let ali več, približno 63 % (1139/1817) jih je bilo starih 75 let ali več. V vseh študijah so bolnike naključno razporedili v enega od štirih režimov odmerjanja v razmerju 1:1:1:1:

- 1) zdravilo Eylea 2 mg vsakih 8 tednov po 3 začetnih mesečnih odmerkih (zdravilo Eylea 2Q8),
- 2) zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne (zdravilo Eylea 2Q4),
- 3) zdravilo Eylea 0,5 mg vsake 4 tedne (zdravilo Eylea 0,5Q4) in
- 4) ranibizumab 0,5 mg vsake 4 tedne (ranibizumab 0,5Q4).

V drugem letu študij so bolniki še naprej prejeli odmerke v jakostih, v katere so bili randomizirani na začetku, vendar s spremenjenim režimom odmerjanja, glede na oceno ostrine vida in anatomske izgled rumene pege, z največjim intervalom odmerjanja 12 tednov, kar je bilo opredeljeno v protokolu.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so ohranili vid, tj. izguba manj kot 15 črk ostrine vida v 52. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

V študiji VIEW1 je v 52. tednu v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Eylea 2Q8, vid ohranilo 95,1 % bolnikov v primerjavi s 94,4 % bolnikov v skupini, ki so prejeli ranibizumab 0,5Q4. V študiji VIEW2 je v 52. tednu v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Eylea 2Q8, vid ohranilo 95,6 % bolnikov v primerjavi s 94,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5Q4. V obeh študijah se je pokazalo, da je zdravljenje z zdravilom Eylea neinferiorno in klinično enakovredno zdravljenju z ranibizumabom 0,5Q4.

Podrobnejši izsledki analiz združenih podatkov iz obeh študij so prikazani v preglednici 2 in sliki 1.

Preglednica 2: Izidi učinkovitosti v 52. (primarna analiza) in 96. tednu; združeni podatki iz študij VIEW1 in VIEW2^B

Izid učinkovitosti	zdravilo Eylea 2Q8 ^E (zdravilo Eylea 2 mg vsakih 8 tednov po 3 začetnih mesečnih odmerkih) (N = 607)		ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg vsake 4 tedne) (N = 595)	
	52. teden	96. teden	52. teden	96. teden
Povprečno število injekcij od začetka	7,6	11,2	12,3	16,5
Povprečno število injekcij od 52. do 96. tedna		4,2		4,7
Delež bolnikov, ki so izgubili < 15 črk glede na izhodiščne vrednosti (PPS ^A)	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^B	91,60 %
Razlika ^C (95 % IZ) ^D	0,9 % (-1,7; 3,5) ^F	0,8 % (-2,3; 3,8) ^F		
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^A tablicami, glede na izhodiščne vrednosti	8,40	7,62	8,74	7,89
Razlika v povprečni vrednosti LS ^A (ETDRS tablice) ^C (95 % IZ) ^D	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Razlika ^C (95 % IZ) ^D	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)

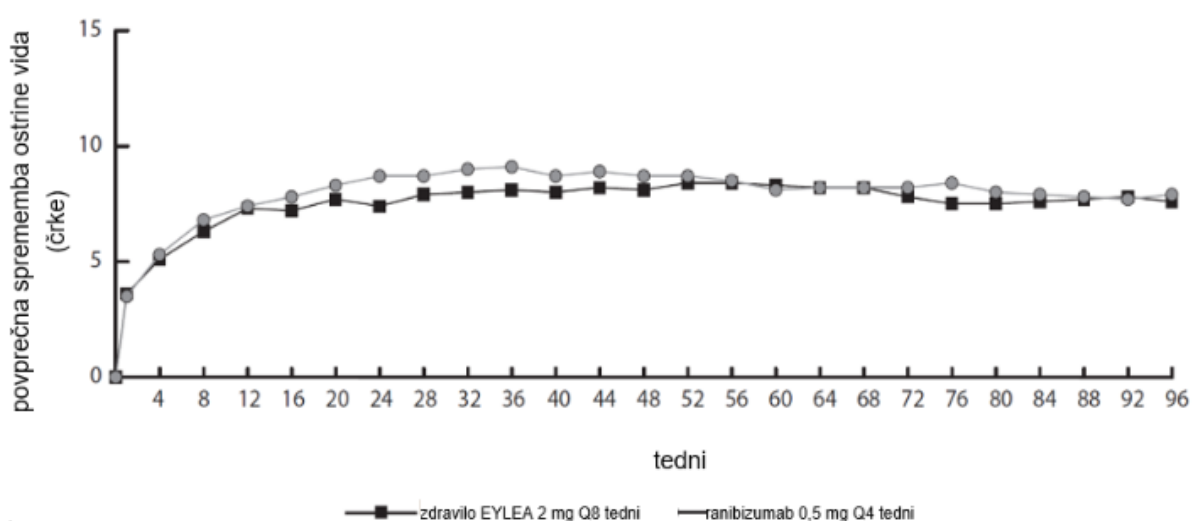
ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA

PPS: po protokolu (Per Protocol Set)

- B) Celotna analiza (FAS - Full Analysis Set), zadnje opazovanje preneseno naprej (LOCF - Last Observation Carried Forward) za vse analize, razen za delež bolnikov z ohranjeno ostrino vida v 52. tednu, kar je po protokolu
- C) Razlika je vrednost skupine, ki je prejela zdravilo Eylea minus vrednost skupine, ki je prejela ranibizumab. Pozitivna vrednost je v korist zdravila Eylea.
- D) Interval zaupanja (IZ), izračunan z normalnim približevanjem
- E) Po uvedbi zdravljenja s tremi mesečnimi odmerki
- F) Interval zaupanja, ki je v celoti nad -10 %, kaže na neinferiornost zdravila Eylea v primerjavi z ranibizumabom

Slika 1. Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 96. tedna za združene podatke iz študij VIEW1 in VIEW2



V analizi združenih podatkov iz študij VIEW1 in VIEW2 je pri zdravljenju z zdravilom Eylea prišlo do klinično značilnih sprememb vnapij določenega sekundarnega cilja učinkovitosti po vprašalniku National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) glede na izhodiščne vrednosti, brez klinično pomembnih razlik v primerjavi z ranibizumabom. Obseg teh sprememb je bil podoben kot v objavljenih študijah in ustreza pridobitvi 15 črk BCVA (najboljša korigirana ostrina vida).

V drugem letu študij se je učinkovitost v splošnem ohranila do zadnjega ocenjevanja v 96. tednu; pri 2–4 % bolnikov so bile potrebne vse injekcije v intervalu enega meseca; pri tretjini bolnikov pa je bila po enem mesecu potrebna vsaj ena injekcija.

Zmanjšanje povprečne velikosti CNV lezije je bilo očitno pri vseh skupinah odmerkov v obeh študijah.

Izsledki glede učinkovitosti v vseh ocenjenih podskupinah (npr. glede na starost, spol, raso, ostrino vida ob izhodišču, vrsto lezije, velikost lezije) v vsaki študiji in v analizi združenih podatkov so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

Študija ALTAIR je trajala 96 tednov in je bila multicentrična, randomizirana, odprta študija, v katero je bilo vključenih 247 japonskih bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni za vlažno AMD. Namen študije je bil oceniti, učinkovitost in varnost zdravila Eylea po dveh različnih režimih podaljševanja intervalov med injekcijami (za 2 oziroma 4 tedne) z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«.

Vsi bolniki so prejeli eno injekcijo zdravila Eylea 2 mg na mesec, tri zaporedne mesece, nato pa še eno injekcijo po dveh mesecih. V 16. tednu so bili bolniki randomizirani (v razmerju 1:1) v dve skupini zdravljenja: 1) skupina zdravljena z zdravilom Eylea, ki so ji interval med injekcijami spreminjali po 2 tedna in 2) skupina zdravljena z zdravilom Eylea, ki so ji interval med injekcijami spreminjali po 4 tedne. Podaljšanje ali skrajšanje intervala med injekcijami je bilo določeno glede na oceno ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege, določenem po protokolu; največji interval med injekcijami je bil 16 tednov za obe skupini.

Primarni cilj učinkovitosti je bila povprečna sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti do 52. tedna. Sekundarni cilj učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki niso izgubili ≥ 15 črk oziroma delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA, od izhodiščnih vrednosti do 52. tedna.

V 52. tednu so bolniki v skupini zdravljeni z režimom »zdravi in podaljšaj« pridobili v povprečju 9,0 črk od izhodiščnih vrednosti v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 8,4 črk v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne [razlika v povprečni vrednosti LS v črkah (95 % IZ): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Delež bolnikov, ki niso izgubili ≥ 15 črk je bil podoben v obeh skupinah (96,7 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 95,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne). V 52. tednu je bil delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk, 32,5 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 30,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Delež bolnikov, ki so jim podaljšali interval med injekcijami na 12 tednov ali več, je bil 42,3 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna in 49,6 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Pri 40,7 % bolnikov je bil v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, interval podaljšán na 16 tednov. Na zadnjem obisku, pred 52. tednom je 56,8 % bolnikov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna in 57,8 % bolnikov, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, prejelo naslednjo injekcijo po 12 tednih ali kasneje.

V drugem letu študije se je učinkovitost v splošnem ohranila do vključno zadnjega ocenjevanja v 96. tednu, pri čemer so v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, pridobili povprečno 7,6 črk glede na izhodiščne vrednosti, v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, pa za 6,1 črk. Delež bolnikov, ki so jim podaljšali interval med injekcijami na 12 tednov ali več, je bil 56,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, in 60,2 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Na zadnjem obisku pred 96. tednom je 64,9 % bolnikov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, in 61,2 % bolnikov, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, prejelo naslednjo injekcijo po 12 tednih ali kasneje. V drugem letu zdravljenja so bolniki v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, prejeli povprečno 3,6 injekcij, v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, pa 3,7 injekcij. V 2-letnem obdobju zdravljenja so bolniki prejeli povprečno 10,4 injekcij.

Okularni in sistemski profil varnosti sta bila podobna varnostnemu profilu, ugotovljenem v ključnih študijah VIEW1 in VIEW2.

Študija ARIES je trajala 104 tedne in je bila multicentrična, randomizirana, odprta, z učinkovino nadzorovana študija, v katero je bilo vključenih 269 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni zaradi vlažne AMD, namenjena za oceno neinferiornosti, tako glede učinkovitosti kot tudi varnosti režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne takoj po prejemu ene injekcije na mesec, tri zaporedne mesece, in nato še ene injekcije po dveh mesecih, v primerjavi z uvedbo režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne po prvem letu zdravljenja.

V študiji ARIES so raziskovali tudi odstotek bolnikov, ki so po presoji raziskovalca potrebovali pogostejše zdravljenje kot vsakih 8 tednov. Izmed 269 bolnikov jih je 62 v času študije vsaj enkrat prejelo pogostejše zdravljenje. Ti bolniki so ostali v študiji in prejeli zdravljenje po klinični presoji raziskovalca, vendar ne pogostejše kot vsake 4 tedne, nato pa so se lahko pri njih intervali zdravljenja ponovno podaljšali. Po odločitvi za pogostejše zdravljenje je bil povprečni interval zdravljenja

6,1 tedna. V 104. tednu je bila BCVA nižja pri bolnikih, ki so potrebovali bolj intenzivno zdravljenje vsaj enkrat med študijo, kot pri bolnikih, ki tega niso potrebovali, povprečna sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti do konca študije pa je bila $+2,3 \pm 15,6$ črk. Med bolniki, ki so bili pogosteje zdravljeni, je 85,5 % ohranilo vid, tj. izgubili so manj kot 15 črk, 19,4 % bolnikov pa je pridobilo 15 črk ali več. Varnostni profil bolnikov, zdravljenih pogosteje kot vsakih 8 tednov, je bil primerljiv z varnostnimi podatki ugotovljenimi v študijah VIEW1 in VIEW2.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z makularnim edemom, ki nastane kot posledica CRVO (COPERNICUS in GALILEO), v katerih je bilo zdravljenih skupno 358 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (217 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Eylea). Bolniki so bili stari od 22 do 89 let, v povprečju 64 let. V študijah CRVO je bilo približno 52 % (112/217) bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo Eylea, starih 65 ali več, približno 18 % (38/217) jih je bilo starih 75 let ali več. V obeh študijah so bolnike naključno razporedili v razmerju 3:2 v skupino, ki je vsake 4 tedne prejela 2 mg zdravila Eylea (2Q4) ali v kontrolno skupino, ki je vsake 4 tedne prejela injekcije placeba, skupno 6 injekcij.

Po šestih zaporednih mesečnih injekcijah so bolniki prejeli zdravilo le, če so izpolnjevali vnaprej določene kriterije za ponovno zdravljenje, razen bolniki v kontrolni skupini v študiji GALILEO, ki so še naprej prejeli placebo (kontrola kontrolne skupine) do 52. tedna. Od tedaj so zdravili vse bolnike, ki so izpolnjevali vnaprej določene kriterije.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Spremenljivka sekundarne učinkovitosti je bila sprememba v ostrini vida v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Razlika med zdravljenima skupinama je bila v obeh študijah statistično značilna v korist zdravila Eylea. V obeh ključnih študijah je bilo največje izboljšanje ostrine vida doseženo v tretjem mesecu, ki mu je sledila stabilizacija ostrine vida in CRT do šestega meseca. Statistično značilna razlika se je ohranila do 52. tedna.

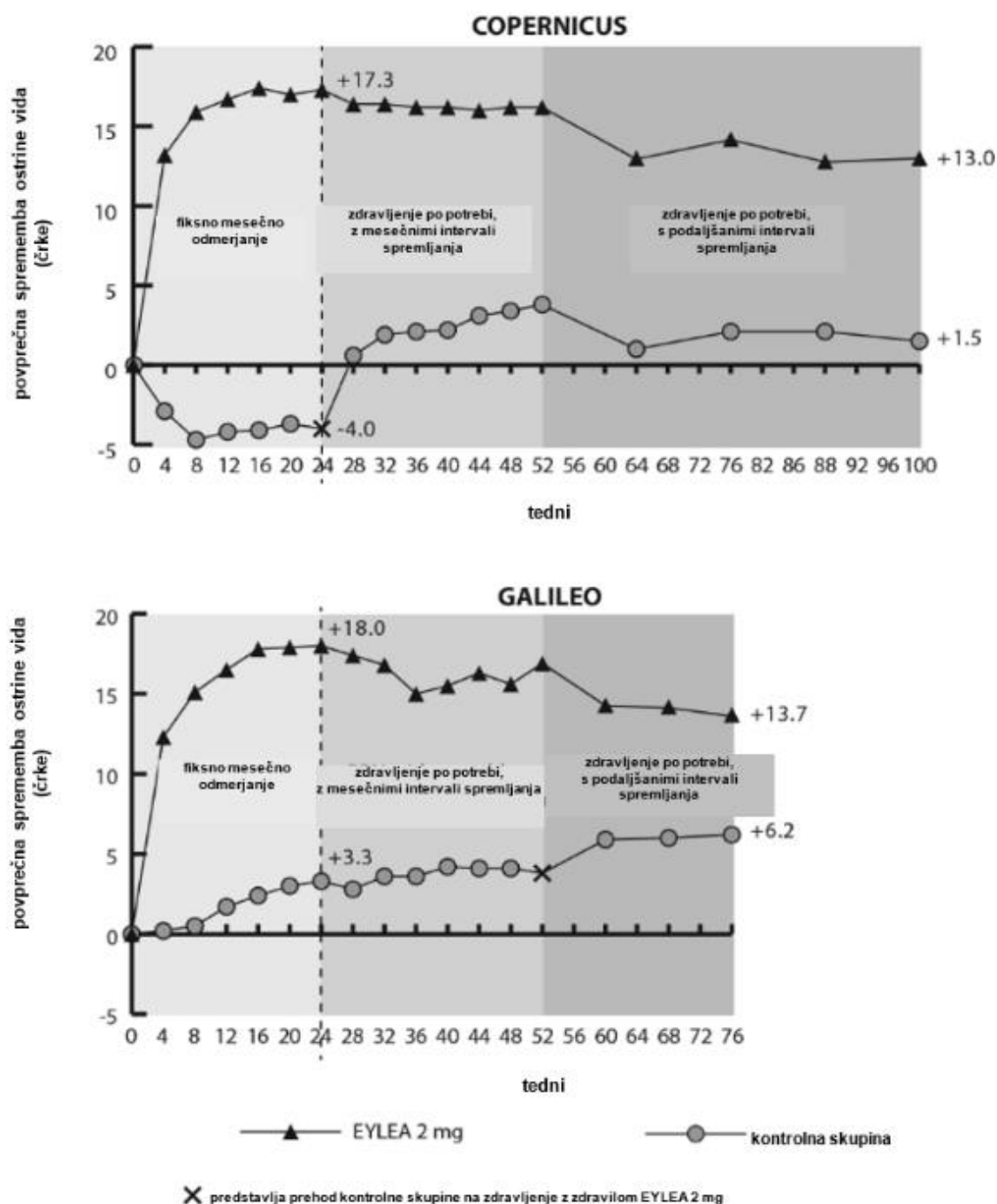
Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz obeh študij so prikazani v preglednici 3 in na sliki 2.

Preglednica 3: Izidi učinkovitosti v 24. tednu, 52. tednu in 76. tednu/100 (celotna analiza z LOCF^C) v študijah COPERNICUS in GALILEO

Izid učinkovitosti	COPERNICUS						GALILEO					
	24 tednov		52 tednov		100 tednov		24 tednov		52 tednov		76 tednov	
	zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne (N = 114)	kontrolna skupina (N = 73)	zdravilo Eylea 2 mg (N = 114)	kontrolna skupina ^E (N = 73)	zdravilo Eylea ^F 2 mg (N = 114)	kontrolna skupina ^{E,F} (N = 73)	zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne (N = 103)	kontrolna skupina (N = 68)	zdravilo Eylea 2 mg (N = 103)	kontrolna skupina (N = 68)	zdravilo Eylea ^G 2 mg (N = 103)	kontrolna skupina ^G (N = 68)
Delež bolnikov, ki so pridobili $\geq$ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Prilagojena razlika ^{A,B,E} (95 % IZ) vrednost 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	
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^C tablicami, glede na izhodiščne vrednosti (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{A,C,D,E} (95 % IZ) vrednost 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) Razlika med skupino, ki je prejela zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne in kontrolno skupino
- B) Razlika in interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Cochran-Mantel-Haenszelovega (CMH) testa, prilagojenega za regijo (Amerika v primerjavi s preostalim svetom za študijo COPERNICUS in Evropa v primerjavi z Azijo/Pacifikom za študijo GALILEO) in izhodiščno vrednostjo BCVA (> 20/200 in ≤ 20/200)
- C) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)
SD: standardna deviacija (Standard deviation)
LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA)
- D) Povprečna razlika najmanjših kvadratov (LS) in interval zaupanja (IZ) na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljen skupina, regija (Amerika v primerjavi s preostalim svetom za študijo COPERNICUS in Evropa v primerjavi z Azijo/Pacifikom za študijo GALILEO) in izhodiščna vrednost BCVA (> 20/200 in ≤ 20/200)
- E) V študiji COPERNICUS so bolniki v kontrolni skupini lahko med 24. do 52. tednom prejeli zdravilo Eylea glede na potrebe vsake 4 tedne; bolniki so na pregled prihajali vsake 4 tedne
- F) V študiji COPERNICUS so bolniki v kontrolni skupini in bolniki zdravljeni z zdravilom Eylea 2 mg, od 52. do 96. tedna, prejeli zdravilo Eylea 2 mg glede na potrebe vsake 4 tedne; bolniki so imeli obvezne preglede vsake tri mesece oziroma so na preglede prihajali pogosteje, tudi vsake 4 tedne, če je bilo potrebno.
- G) V študiji GALILEO so bolniki v kontrolni skupini in bolniki zdravljeni z zdravilom Eylea 2 mg, od 52. do 68. tedna, prejeli zdravilo Eylea 2 mg glede na potrebe vsakih 8 tednov; bolniki so imeli obvezne preglede vsakih 8 tednov.

Slika 2: Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 76/100 tedna v študijah COPERNICUS in GALILEO (celotna analiza)



V študiji GALILEO je bil na začetku delež perfundiranih bolnikov s CRVO v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea 86,4 % (N = 89) in 79,4 % (N = 54) v skupini, ki je prejela placebo. V 24. tednu je bil ta delež 91,8 % (N = 89) v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea in 85,5 % (N = 47) v skupini, ki je prejela placebo. Ta delež se je ohranil do 76. tedna s 84,3 % (N = 75) v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea in 84,0 % (N = 42) v skupini, ki je prejela placebo.

V študiji COPERNICUS je bil na začetku delež perfundiranih bolnikov s CRVO v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea 67,5 % (N = 77) in 68,5 % (N = 50) v skupini, ki je prejela placebo. V 24. tednu je bil ta delež 87,4 % (N = 90) v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea in 58,6 % (N = 34) v skupini, ki je prejela placebo. Ta delež se je ohranil do 100. tedna s 76,8 % (N = 76) v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea in 78 % (N = 39) v skupini, ki je prejela placebo. Bolniki v skupini, ki je prejela placebo, so bili primerni za aplikacijo zdravila od 24. tedna dalje.

Koristni učinki zdravljenja z zdravilom Eylea na vid so bili na začetku podobni v podskupinah perfundiranih in neperfundiranih bolnikov. Učinki zdravljenja v vseh podskupinah, ki jih je bilo možno oceniti (npr. glede na starost, spol, raso, ostrino vida ob izhodišču, trajanje zapore centralne mrežnične vene) v vsaki študiji, so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

V analizi združenih podatkov iz študij GALILEO in COPERNICUS, je zdravilo Eylea pokazalo klinično pomembne spremembe glede na izhodiščno stanje pri predhodno določenih sekundarnih ciljih učinkovitosti po National Eye institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Velikost teh sprememb je bila podobna tistim, o katerih so poročali v objavljenih študijah, kar ustreza pridobitvi 15 črk BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore veje mrežnične vene

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji pri bolnikih z makularnim edemom, ki nastane kot posledica BRVO (VIBRANT), vključno z delno zaporo veje mrežnične vene. V študiji so zdravili skupno 181 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (91 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Eylea). Bolniki so bili stari od 42 do 94 let, v povprečju 65 let. V študiji BRVO je bilo približno 58 % (53/91) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo Eylea, starih 65 ali več, približno 23 % (21/91) jih je bilo starih 75 let ali več. V študiji so bolnike naključno razporedili v razmerju 1:1 v skupino, ki je po 6 začetnih zaporednih mesečnih injekcij ali začetnem zdravljenju z lasersko fotokoagulacijo (kontrolna skupina z laserskim zdravljenjem), vsakih 8 tednov prejela 2 mg zdravila Eylea. Bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem so bili lahko dodatno zdravljeni z lasersko fotokoagulacijo (imenovano »rešilno lasersko zdravljenje«), ki se je začelo v 12. tednu, z najkrajšim intervalom 12 tednov. Glede na vnaprej določene kriterije so bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, lahko od 24. tedna prejeli rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea v odmerku 2 mg, vsake 4 tedne, tri zaporedne mesece, nato pa so nadaljevali z injekcijami vsakih 8 tednov.

V študiji VIBRANT je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi in zdravljenje z zdravilom Eylea je bilo superiorno v primerjavi s kontrolno skupino z laserskim zdravljenjem.

Spremenljivka sekundarne učinkovitosti je bila sprememba v ostrini vida v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnim stanjem in je bila statistično značilna v korist zdravila Eylea v študiji VIBRANT. Izboljšanje ostrine vida je bilo doseženo hitro, največje izboljšanje je bilo doseženo v tretjem mesecu. Učinek se je ohranil do 12. meseca.

V kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem je 67 bolnikov v začetku 24. tedna prejelo rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea (aktivna kontrola/zdravilo Eylea 2 mg), kar se je kazalo v izboljšanju ostrine vida za 5 črk od 24. do 52. tedna.

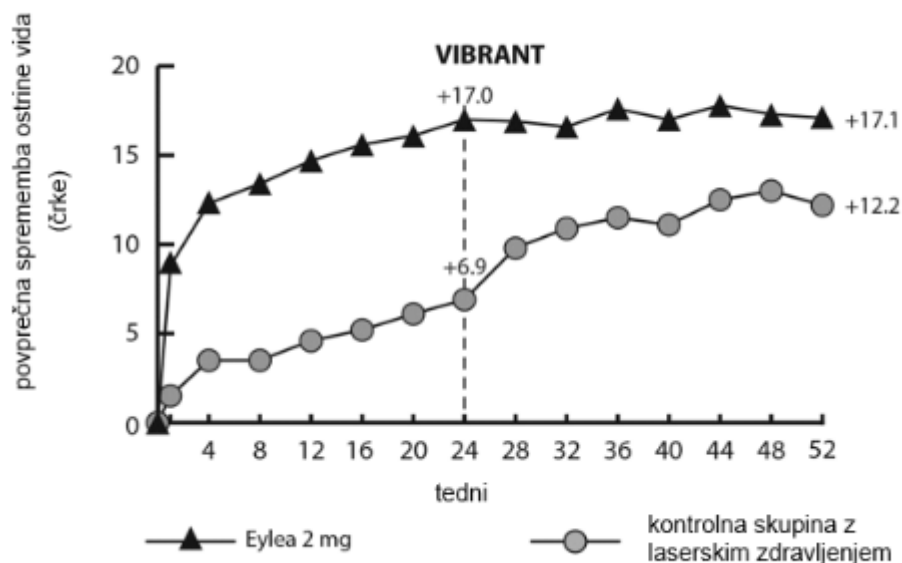
Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študije VIBRANT so prikazani v preglednici 4 in sliki 3.

Preglednica 4: Izidi učinkovitosti v 24. tednu in 52. tednu (celotna analiza z LOCF) v študiji VIBRANT

Izid učinkovitosti	VIBRANT			
	24 tednov		52 tednov	
	zdravilo Eylea 2 mg, vsake 4 tedne (N = 91)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 90)	zdravilo Eylea 2 mg, vsakih 8 tednov (N = 91) ^D	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) / zdravilo Eylea 2mg ^E (N = 90)
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Prilagojena razlika ^{A,B} (%) (95 % IZ) vrednost p	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami glede na izhodiščne vrednosti (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{A,C} (95 % IZ) vrednost p	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^F	

- A) Razlika med skupino, ki je prejela zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne in kontrolno skupino z laserskim zdravljenjem
- B) Razlika in 95 % interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Mantel-Haenszelove prilagojene sheme, prilagojene za regijo (Severna Amerika vs. Japonska) in izhodiščno vrednostjo BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$)
- C) Povprečna razlika najmanjših kvadratov (LS) in 95 % intervala zaupanja (IZ) na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina, izhodiščna vrednost BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$) in regija (Severna Amerika vs. Japonska) kot fiksni učinek, in izhodiščna vrednost BCVA kot kovariance
- D) Od 24. tedna je bil interval med injekcijami v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea podaljšán za vse bolnike od 4 tednov na 8 tednov (do 48. tedna)
- E) V začetku 24. tedna so bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem lahko prejeli rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea, če je bil izpolnjen vsaj en vnaprej določen kriterij ustreznosti. Skupno 67 bolnikov v tej skupini je prejelo rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea. Fiksen režim za rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea je bil trikrat zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne, nato pa vsakih 8 tednov.
- F) Nominalna vrednost p

Slika 3: Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti do 52. tedna v študiji VIBRANT



Na začetku je bil delež perfundiranih bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea, in v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, 60 % oziroma 68 %. V 24. tednu je bil ta delež 80 % oziroma 67 %. V skupini, ki je prejela zdravilo Eylea se je delež perfundiranih bolnikov ohranil do 52. tedna. V kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, kjer so bili od 24. tedna bolniki primerni za rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea, se je delež perfundiranih bolnikov do 52. tedna povečal na 78 %.

Diabetični makularni edem

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah pri bolnikih z DME (VIVID^{DME} in VISTA^{DME}), v katerih je bilo zdravljenih skupno 862 bolnikov, učinkovitost je bila ocenjena pri 576 bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Eylea. Bolniki so bili stari od 23 do 87 let, v povprečju 63 let. V študijah DME je bilo približno 47 % (268/576) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo Eylea, starih 65 ali več, približno 9 % (52/576) jih je bilo starih 75 let ali več. V obeh študijah je imela večina bolnikov sladkorno bolezen tipa II. V obeh študijah so bolnike naključno razporedili v enega od treh režimov odmerjanja v razmerju 1:1:1:

- 1) zdravilo Eylea 2 mg vsakih 8 tednov po 5 začetnih mesečnih odmerkih (zdravilo Eylea 2Q8),
- 2) zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne (zdravilo Eylea 2Q4) in
- 3) laserska fotokoagulacija makularnih sprememb (aktivna kontrola).

V 24. tednu so začeli bolniki, ki so dosegli vnaprej določen prag izgube vida, prejemati dodatno zdravljenje: bolniki v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea, so se lahko zdravili lasersko in bolniki v kontrolni skupini so lahko prejeli zdravilo Eylea.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti povprečna sprememba BCVA v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Učinkovitost je bila značilno boljše in superiorna v obeh skupinah, ki sta prejemale zdravilo Eylea 2Q8 in Eylea 2Q4 kot v kontrolni skupini. Koristi so se ohranile do 100. tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študij VIVID^{DME} in VISTA^{DME} so prikazani v preglednici 5 in sliki 4.

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti v 52. tednu in 100. tednu (celotna analiza z LOCF) v študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME}

Izid učinkovitosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. teden			100. teden			52. teden			100. teden		
	zdravilo Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	zdravilo Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 132)	zdravilo Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	zdravilo Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 132)	zdravilo Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	zdravilo Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 154)	zdravilo Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	zdravilo Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 154)
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^E tablicami glede na izhodiščne vrednosti	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{B,C,E} (97,5 % IZ)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Prilagojena razlika ^{D,C,E} (97,5 % IZ)	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 5 začetnih mesečnih injekcijah

B) Povprečje najmanjših kvadratov (LS) in interval zaupanja (IZ) temeljita na podlagi modela ANCOVA z izhodiščnimi vrednostmi BCVA kot kovariance in dejavnikom za skupino zdravljenja. Dodatno je bila vključena regija (Evropa/Avstralija v primerjavi z Japonsko) kot dejavnik za študijo VIVID^{DME} in anamneza MI in/ali CVA kot dejavnik za študijo VISTA^{DME}.

C) Razlika je vrednost skupine, ki je prejela zdravilo Eylea minus vrednost aktivne kontrolne skupine (lasersko zdravljenje)

D) Razlika intervala zaupanja (IZ) in statističnega testa se izračunata s pomočjo Mantel-Haenszelovega testa, prilagojenega za regijo (Evropa/Avstralija v primerjavi z Japonsko) za študijo VIVID^{DME} in anamneza MI ali CVA za študijo VISTA^{DME}

E) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)

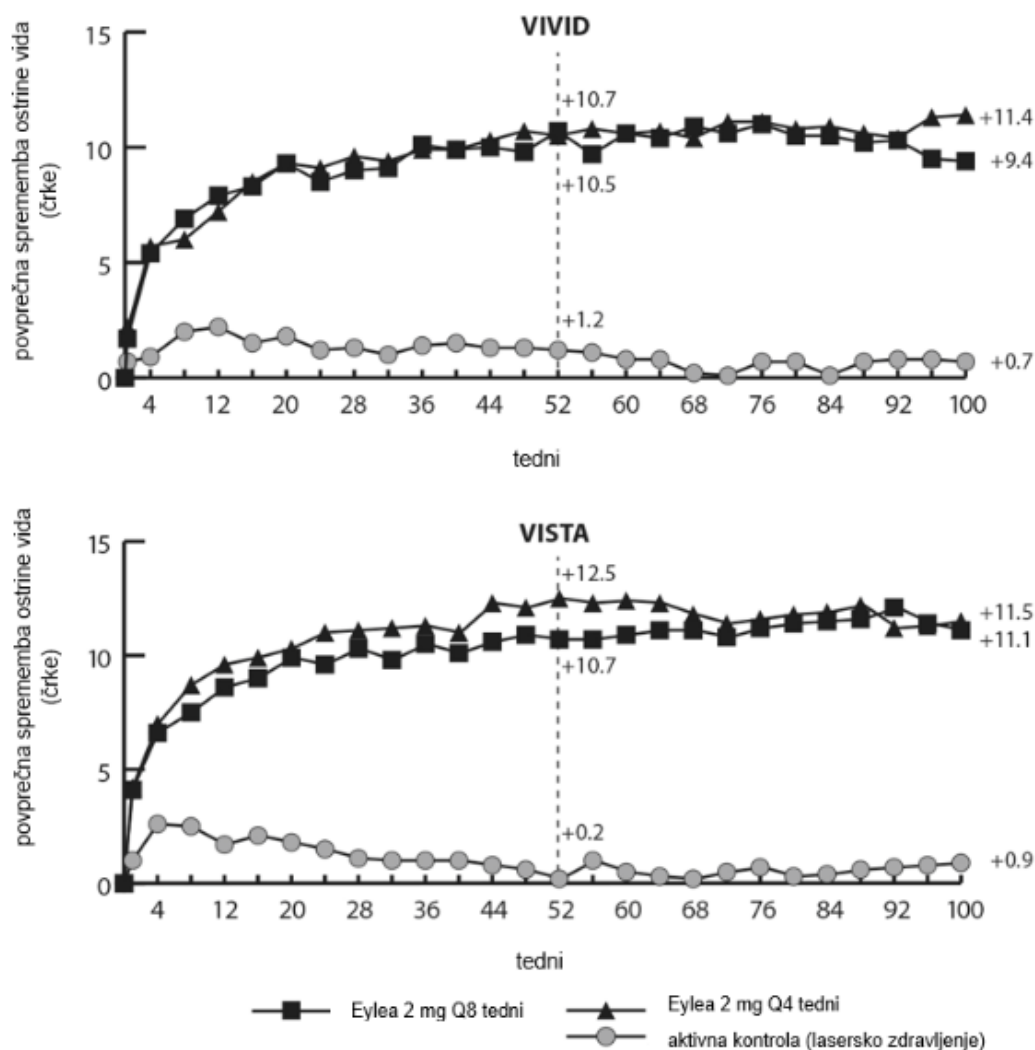
ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA)

IZ: interval zaupanja

Slika 4: Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti do 100. tedna v študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME}



Učinkovitost zdravljenja v vseh ocenjenih podskupinah (npr. glede na starost, spol, raso, izhodiščni HbA1c, ostrino vida ob izhodišču, predhodno zdravljenje z zaviralci VEGF) v vsaki študiji in v analizi združenih podatkov je bila običajno v skladu z izsledki za celotno populacijo.

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} je 36 (9 %) oziroma 197 (43 %) bolnikov prejelo predhodno zdravljenje z zaviralci VEGF s 3-mesečnim ali daljšim obdobjem izpiranja. Učinki zdravljenja v podskupini bolnikov, ki so se zdravili z zaviralci VEGF, so bili podobni kot pri bolnikih, ki se še niso zdravili z zaviralci VEGF.

Bolnike, pri katerih sta bili prizadeti obe očesi, so na drugem očesu zdravili z zaviralci VEGF, če je zdravnik presodil, da je to potrebno. V študiji VISTA^{DME} je 217 (70,7 %) bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Eylea prejelo injekcije zdravila Eylea v obe očesi do 100. tedna; v študiji VIVID^{DME} pa je 97 (35,8 %) bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Eylea, v drugo oko prejelo drug zaviralec VEGF.

V neodvisnem primerjalnem preskušanju (DRCR.net Protocol T) so uporabljali prilagodljiv režim odmerjanja na osnovi natančne OCT in kriterijev za ponovno zdravljenje vida. V skupini, ki je bila zdravljena z afliberceptom (N = 224) v 52. tednu, so bolniki po tem režimu zdravljenja prejeli povprečno 9,2 injekcije, kar je bilo podobno prejetemu številu odmerkov v skupini Eylea 2Q8 v

VIVID^{DME} in VISTA^{DME}, medtem ko je bila učinkovitost v skupini, zdravljeni z afliberceptom v protokolu T primerljiva s skupino Eylea 2Q8 v VIVID^{DME} in VISTA^{DME}. Po protokolu T je bilo v povprečju pridobljenih 13,3 črke, od tega je 42 % bolnikov pridobilo najmanj 15 črk v ostrini vida glede na izhodiščno stanje. Rezultati glede varnosti so pokazali, da je bila splošna incidenca očesnih in ne-očesnih neželenih učinkov (vključno z ATE) primerljiva v vseh zdravljenih skupinah v vsaki od študij in med študijami.

V študiji VIOLET, ki je trajala 100 tednov in je bila multicentrična, randomizirana, odprta, aktivno nadzorovana študija, v katero so bili vključeni bolniki z DME, so primerjali tri različne režime odmerjanja zdravila Eylea 2 mg za zdravljenje DME po vsaj enem letu zdravljenja v fiksnih intervalih, kjer se je zdravljenje začelo z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev; nato pa so nadaljevali z eno injekcijo vsaka dva meseca. V študiji so ocenjevali neinferiornost režimov odmerjanja »zdravi in podaljšaj« zdravila Eylea 2 mg (ZIP; pri čemer so bili intervali med injekcijami vsaj 8 tednov in so jih postopoma podaljševali glede na klinično stanje in anatomski izgled rumene pege) in odmerjanja po potrebi zdravila Eylea 2 mg (2PRN; pri čemer so bolnike opazovali vsake 4 tedne in jim zdravilo injicirali po potrebi glede na klinično stanje in anatomski izgled rumene pege), v primerjavi z odmerjanjem zdravila Eylea 2 mg vsakih 8 tednov (2Q8) v drugem in tretjem letu zdravljenja.

Primarni cilj učinkovitosti (sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti do 52. tedna) je bil $0,5 \pm 6,7$ črk v skupini ZIP in $1,7 \pm 6,8$ črk v skupini 2PRN v primerjavi z $0,4 \pm 6,7$ črk v skupini 2Q8, kar je pokazalo statistično neinferiornost ($p < 0,0001$ za obe primerjavi; meja za dokaz neinferiornosti je bila 4 črke). Spremembe BCVA od izhodiščnih vrednosti do 100. tedna so bile skladne z rezultati v 52. tednu: $-0,1 \pm 9,1$ črk v skupini ZIP in $1,8 \pm 9,0$ črk v skupini 2PRN v primerjavi z $0,1 \pm 7,2$ črki v skupini 2Q8. Povprečno število injekcij v 100 tednih je bilo 12,3, 10,0 oziroma 11,5 za 2Q8fix, ZIP oziroma 2PRN.

Okularni in sistemski profil varnosti v vseh treh skupinah zdravljenja sta bila podobna varnostnemu profilu, ugotovljenem v ključnih študijah VIVID in VISTA.

V skupini ZIP je bilo podaljševanje in krajšanje intervalov med injekcijami po presoji preiskovalca; v študiji je bilo priporočeno podaljševanje intervalov med injekcijami za 2 tedna.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri še nezdravljenih, azijskih bolnikih z miopično CNV. Zdravili so skupno 121 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (90 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Eylea). Bolniki so bili stari od 27 do 83 let, v povprečju 58 let. V študiji miopične CNV je bilo približno 36 % (33/91) bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo Eylea, starih 65 let ali več, približno 10 % (9/91) jih je bilo starih 75 let ali več.

Bolnike so naključno razporedili v razmerju 3:1 v skupino, ki je prejela intravitrealno injekcijo 2 mg zdravila Eylea ali injekcijo placeba na začetku študije, dodatne injekcije pa so prejeli enkrat mesečno do 24. tedna v primeru, da je bolezen vztrajala ali se ponovila. V 24. tednu so ocenili primarni cilj učinkovitosti in bolniki, ki so bili na začetku študije razporejeni v skupino, ki je prejela placebo, so lahko prejeli prvi odmerek zdravila Eylea. Nato so bolniki v obeh skupinah prejeli dodatne injekcije, če je bolezen vztrajala ali se ponovila.

Razlika med zdravljenima skupinama je bila statistično značilna v korist zdravljenja z zdravilom Eylea za primarni cilj učinkovitosti (sprememba BCVA) in potrjena s sekundarnim ciljem učinkovitosti (delež bolnikov, ki so do 24. tedna pridobili 15 črk BCVA glede na izhodiščne vrednosti). Razlika za oba končna cilja se je ohranila do 48. tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študije MYRROR so prikazani v preglednici 6 in sliki 5.

Preglednica 6: Izidi učinkovitosti v 24. tednu (primarna analiza) in 48. tednu študije MYRROR (celotna analiza z LOCF^A)

Izidi učinkovitosti	MYRROR			
	24 tednov		48 tednov	
	zdravilo Eylea 2 mg (N = 90)	placebo (N = 31)	zdravilo Eylea 2 mg (N = 90)	placebo/ zdravilo Eylea 2 mg (N = 31)
Povprečna sprememba BCVA ^B , ocenjena z ETDRS tablicami glede na izhodiščne vrednosti (SD) ^B	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{C,D,E} (95 % IZ)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Prilagojena razlika ^{D, F} (95 % IZ)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

B) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: standardna deviacija (Standard deviation)

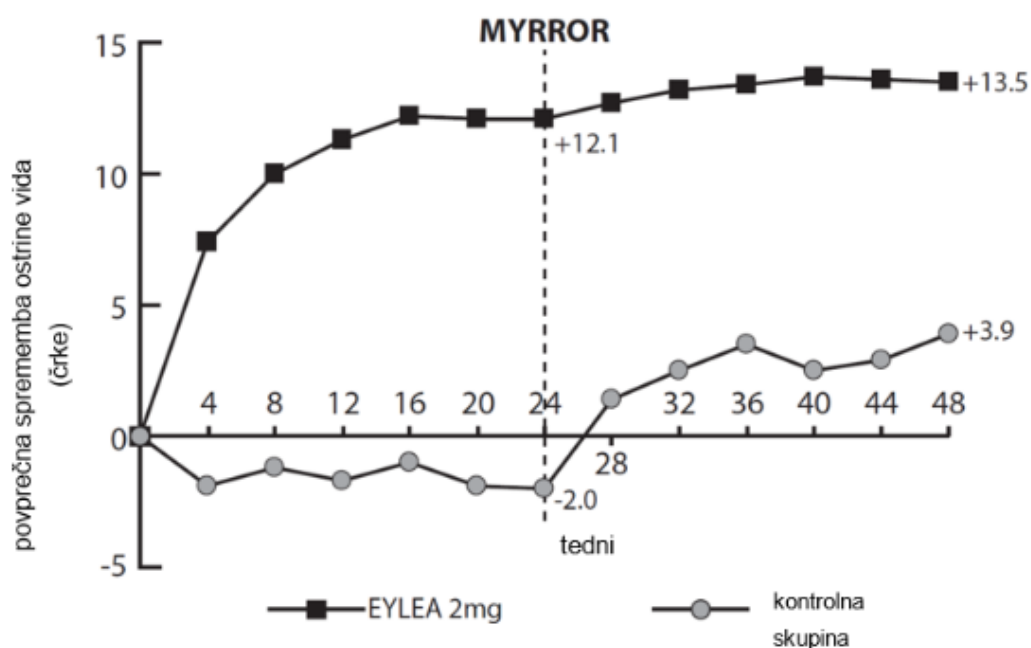
C) LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA)

D) IZ: interval zaupanja

E) Povprečje najmanjših kvadratov (LS) in 95 % intervala zaupanja (IZ) temeljita na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina in država (country designation) kot fiksen učinek, in izhodiščna vrednost BCVA kot kovariance

F) Razlika in 95 % interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Cochran-Mantel-Haenszelovega (CMH) testa, prilagojenega za državo (country designations).

Slika 5: Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 48. tedna študije MYRROR (celotna analiza z LOCF)



Pediatrična populacija

Retinopatija nedonošenčkov (ROP)

Učinkovitost, varnost in prenašanje zdravila Eylea 0,4 mg za zdravljenje ROP pri nedonošenčkih so bili ocenjeni na podlagi 6-mesečnih podatkov iz multicentrične, randomizirane, odprte študije z dvema krakoma in vzporednimi skupinami FIREFLEYE, ki je bila zasnovana za oceno zdravila Eylea v odmerku 0,4 mg danim kot intravitrealna injekcija v primerjavi z zdravljenjem z lasersko fotokoagulacijo (laser). Primerni bolniki so imeli ROP, ki še ni bila zdravljena, razvrščeno v skladu z Mednarodno klasifikacijo retinopatije nedonošenčkov, na vsaj enem očesu z enim od naslednjih izvidov mrežnice:

- ROP cona I stopnje 1+, 2+, 3 ali 3+ ali
- ROP cona II stopnje 2+ ali 3+ ali
- AP-ROP (agresivna posteriorna ROP).

Primerni bolniki so imeli najvišjo gestacijsko starost ob rojstvu 32 tednov ali največjo porodno telesno maso 1500 g. Bolniki so na dan zdravljenja tehtali ≥ 800 g.

Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2:1 v skupino, ki je prejela zdravilo Eylea v odmerku 0,4 mg intravitrealno, ali lasersko zdravljenje. Vseh 113 bolnikov, zdravljenih ob izhodišču (Eylea 0,4 mg $n = 75$; laser $n = 38$), so ocenili v primarni analizi učinkovitosti.

Uspeh zdravljenja je bil opredeljen kot odsotnost aktivne ROP in neugodnih strukturnih izidov na obeh očesih 24 tednov po začetku študijskega zdravljenja. Kriterij uspešnosti (neinferiornost zdravljenja z zdravilom Eylea 0,4 mg glede na konvencionalno zdravljenje z laserjem) statistično ni bil dosežen, čeprav je bil uspeh zdravljenja numerično rahlo višji pri zdravljenju z zdravilom Eylea (85,5 %) v primerjavi z laserskim zdravljenjem (82,1 %) v 24 tednih. Podatki, ki so na voljo o dojenčkih starih 2 leti v podaljšani študiji FIREFLEYE NEXT (54 dojenčkov: 36 zdravljenih z zdravilom Eylea 0,4 mg in 18 z laserjem) potrjujejo dolgoročno učinkovitost zdravila Eylea 0,4 mg.

Večina bolnikov, zdravljenih z zdravilom Eylea v odmerku 0,4 mg, je prejela eno injekcijo na oko (78,7 %) in je bila zdravljena obojestransko (94,7 %). Noben bolnik ni prejel več kot 2 injekciji na oko.

Preglednica 7: Izidi v 24. tednu (študija FIREFLEYE)

Zdravljenje	Uspeh zdravljenja		Primerjava	Razlika med zdravljenjema ¹	90-% IZ ^{2, 3}
	Ocenjena verjetnost odziva ¹	90-% IZ ²			
Eylea 0,4 mg ($n = 75$)	85,5 %	(78,0 %; 91,3 %)	Eylea 0,4 mg v primerjavi z laserskim zdravljenjem	3,4 %	(-8 %; 16,2 %)
Laser ($n = 38$)	82,1 %	(70,5 %; 90,8 %)			

Rezultati na podlagi Bayesove analize z uporabo neinformativnih predhodnih porazdelitev.

¹ Mediana posteriorne porazdelitve.

² IZ: interval zaupanja.

³ Kriterij uspeha: spodnja meja 90-% IZ nad -5 %.

V 24 tednih študije je na drug način zdravljenja zaradi pomanjkanja odziva prešel manjši delež bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea v odmerku 0,4 mg, v primerjavi s skupino bolnikov zdravljenih z laserjem (10,7 % v primerjavi s 13,2 %).

O neugodnih strukturnih izidih so poročali pri podobnem deležu bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea v odmerku 0,4 mg (6 bolnikov, 8 %) kot v skupini bolnikov, zdravljenih z laserjem (3 bolniki, 7,9 %).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Eylea za vse podskupine pediatrične populacije z vlažno AMD, CRVO, BRVO, DME in miopično CNV (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Evropska agencija za zdravila je odstopila tudi od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Eylea za naslednje podskupine pediatrične populacije z ROP: donošeni novorojenčki, dojenčki, otroci in mladostniki.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Eylea se daje neposredno v steklovino, da lokalno učinkuje v očesu.

Absorpcija/porazdelitev

Po intravitrealni aplikaciji se aflibercept počasi absorbira iz očesa v sistemski krvni obtok. V sistemskem obtoku je na voljo predvsem kot neaktiven, stabilen kompleks z VEGF; na endogeni VEGF se lahko veže le "prosti aflibercept".

V farmakokinetični podštudiji pri 6 bolnikih z neovaskularno vlažno AMD, ki so jim pogosto jemali vzorce krvi, so bile največje plazemske koncentracije prostega aflibercepta (sistemski C_{max}) majhne, v povprečju približno 0,02 mikrograma/ml (v razponu od 0 do 0,054) v 1 do 3 dneh po intravitrealnem odmerku 2 mg. Dva tedna po odmerjanju pa jih ni bilo mogoče zaznati pri skoraj nobenem bolniku. Aflibercept se v plazmi ne kopiči, če se aplicira intravitrealno vsake 4 tedne.

Povprečna največja koncentracija prostega aflibercepta v plazmi je približno 50- do 500-krat manjša od tiste koncentracije aflibercepta, ki je potrebna za 50-odstotno zaviranje biološke aktivnosti sistema VEGF v živalskih modelih; pri njih so opazili spremembe krvnega tlaka, ko so vrednosti prostega aflibercepta v krvnem obtoku dosegle približno 10 mikrogramov/ml. Krvni tlak se je vrnil na izhodiščne vrednosti, ko so vrednosti prostega aflibercepta v krvnem obtoku padle pod približno 1 mikrogram/ml. V študiji z zdravimi prostovoljci so ocenili, da je po intravitrealnem odmerku 2 mg aflibercepta povprečna največja koncentracija prostega aflibercepta v plazmi več kot 100-krat nižja kot koncentracija aflibercepta, potrebna za vezavo polovice sistema VEGF (2,91 mikrogramov/ml). Zato sistemski farmakodinamični učinki, kot so spremembe krvnega tlaka, niso verjetni.

V farmakokinetični podštudiji pri bolnikih s CRVO, BRVO, DME ali miopično CNV je bila povprečna vrednost C_{max} prostega aflibercepta v plazmi podobna, v razponu od 0,03 do 0,05 mikrogramov/ml in posamezne vrednosti niso presegle 0,14 mikrogramov/ml. Plazemske koncentracije prostega aflibercepta so se znižale do vrednosti pod ali blizu spodnje meje običajno v enem tednu; pred naslednjim injiciranjem po 4 tednih so bile koncentracije pri vseh bolnikih nezaznavne.

Izločanje

Ker je zdravilo Eylea terapevtski protein, študij presnove niso izvedli.

Prosti aflibercept se z VEGF veže v stabilni inertni kompleks. Kot pri drugih velikih proteinih je pričakovati, da se prosti in vezani aflibercept izločita s proteolitičnim katabolizmom.

Okvara ledvic

Specifičnih študij z zdravilom Eylea pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Farmakokinetične analize bolnikov v študiji VIEW2, v kateri je imelo 40 % bolnikov ledvično okvaro (24 % blago, 15 % zmerno in 1 % hudo), po intravitrealni aplikaciji vsake 4 ali vsakih 8 tednov, niso pokazale razlik v koncentracijah učinkovine v plazmi.

Podobne izsledke so opazili pri bolnikih s CRVO v študiji GALILEO, bolnikih z DME v študiji VIVID^{DME} in bolnikih z miopično CNV v študiji MYRROR.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti aflibercepta so ocenili pri nedonošenčkih z ROP pri odmerku 0,4 mg aflibercepta (na oko). Po intravitrealnem injiciranju so bile koncentracije prostega in vezanega aflibercepta večje od tistih, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih z vlažno AMD, ki so prejeli 2 mg (v eno oko), vendar manjše kot po i.v. uporabi največjega odmerka 1 mg/kg, ki ga odrasli bolniki še prenašajo. Povprečne koncentracije prostega aflibercepta so se 4 tedne po odmerjanju zmanjšale na približno 0,13 mikrograma/ml. Plazemske koncentracije prostega aflibercepta so v približno 8 tednih padle na vrednosti pod spodnjo mejo kvantifikacije ali blizu nje. Povprečne koncentracije prilagojenega vezanega aflibercepta so se po 4 tednih povečale do 1,34 mikrograma/ml in nato upadle. Raziskovalna analiza farmakokinetike/farmakodinamike ni pokazala povezave med sistemskimi koncentracijami aflibercepta in farmakodinamičnimi učinki, kot je sprememba krvnega tlaka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih opazili samo pri sistemskih izpostavljenostih, ki so močno presegale največjo izpostavljenost pri ljudeh po intravitrealni aplikaciji izbranega kliničnega odmerka, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri opicah, ki so jih zdravili z afliberceptom intravitrealno, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so presegale največjo izpostavljenost pri ljudeh, opazili erozijo in razjede respiratornega epitelija nosne školjke. Glede na NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) je bila sistemska izpostavljenost prostemu afliberceptu pri opicah pri odmerku 0,5 mg/oko 42-krat večja glede na C_{max} oziroma 56-krat večja glede na AUC v primerjavi z ustreznimi vrednostmi, opaženimi pri odraslih bolnikih, in 2-krat večja glede na C_{max} v primerjavi z ustreznimi vrednostmi, opaženimi pri nedonošenčkih.

Študij za ugotavljanje mutagenega ali kancerogenega potenciala aflibercepta niso izvedli.

Učinek aflibercepta na intrauterini razvoj se je pokazal v študiji razvoja zarodka/ploda pri brejih kunčjih samicah po intravenski (3 do 60 mg/kg) in po subkutani uporabi (0,1 do 1 mg/kg). Za mater je bil odmerek brez vidnega neželenega učinka (NOAEL) 3 mg/kg oziroma 1 mg/kg. Odmerka brez vidnega neželenega učinka na razvoj niso določili. Pri odmerku 0,1 mg/kg je bila sistemska izpostavljenost prostemu afliberceptu glede na C_{max} približno 17-krat oziroma glede na kumulativni AUC približno 10-krat večja v primerjavi z ustreznimi vrednostmi, ki so jih opazili pri ljudeh po intravitrealnem odmerku 2 mg.

Učinke na sposobnost razmnoževanja pri moških in ženskah so ocenili kot del 6-mesečne študije pri opicah, ki so jim intravensko aplicirali aflibercept v odmerkih od 3 do 30 mg/kg. Pri vseh odmerkih so opazili izostanek ali neredno menstruacijo, povezano s spremembo vrednosti ženskih spolnih hormonov, in spremenjeno morfologijo in gibljivost spermijev. Sistemska izpostavljenost za prosti aflibercept, ki so jo opazili pri intravenskem odmerku 3 mg/kg, je bila glede na C_{max} približno 4900-krat oziroma glede na AUC približno 1500-krat večja kot izpostavljenost, ki so jo opazili pri ljudeh po intravitrealnem odmerku 2 mg. Vse spremembe so bile reverzibilne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20 (E 432)
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (za uravnavanje pH)
dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za uravnavanje pH)
natrijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zaprto pretisni omot se lahko shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur. Po odprtju pretisnega omota je treba upoštevati aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I), označeni s črto za odmerjanje, z batom (elastomerna guma) in nastavkom Luer Lock z zaščitno zaporko (elastomerna guma). Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje vsaj 0,09 ml izvlečnega volumna. Velikost pakiranja je 1 napolnjena injekcijska brizga.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo v enem očesu. Če se raztopino iz ene injekcijske brizge uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Ne odpirajte sterilnega pretisnega omota z napolnjeno injekcijsko brizgo izven čistega prostora, primerne za aplikacijo zdravil. Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot 2 mg aflibercepta (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje), kar je priporočeni odmerek za odrasle bolnike, oziroma 0,4 mg aflibercepta (to ustreza 0,01 ml), kar je priporočeni odmerek za nedonošenčke. Glejte poglavja »Uporaba pri odrasli populaciji« in »Uporaba pri pediatrični populaciji«.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati, če so prisotni tuji delci in/ali ima spremenjeno barvo ali je kakor koli fizikalno spremenjena. Če opazite kar koli od naštetega, je treba zdravilo zavreči.

Za intravitrealno injekcijo je treba uporabiti injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm.

Navodilo za uporabo napolnjene injekcijske brizge

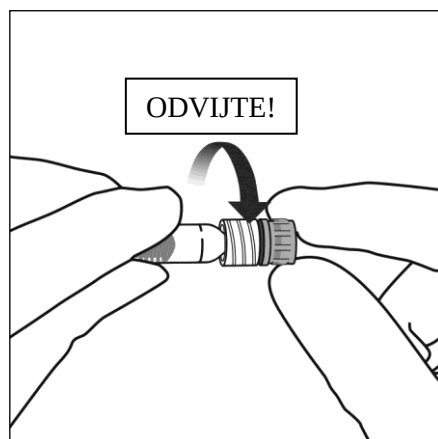
Uporaba pri pediatrični populaciji

Za pripravo napolnjene injekcijske brizge za dajanje nedonošenčkom sledite korakoma 1 in 2 v nadaljevanju in nato upoštevajte navodila za uporabo, ki so priložena v ovojnini pediatričnega pripomočka za odmerjanje PICLEO.

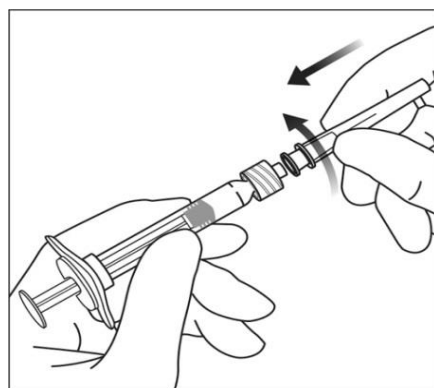
Uporaba pri odrasli populaciji

Za pripravo napolnjene injekcijske brizge za dajanje odraslim sledite vsem korakom v nadaljevanju.

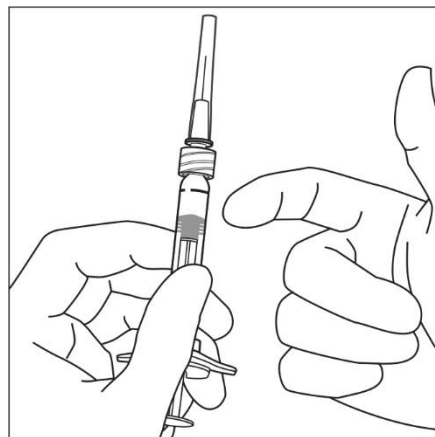
1. Ko ste pripravljeni za aplikacijo zdravila Eylea, odprite škatlo in odstranite steriliziran pretisni omot. Za zagotovitev sterilnosti vsebine previdno odstranite pretisni omot. Brizgo shranjujte na sterilnem pladnju, dokler je ni potrebno sestaviti.
2. Upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom in brizgo vzemite iz steriliziranega pretisnega omota.
3. Če želite odstraniti zaščitno zaporko z brizge, brizgo držite z eno roko in s kazalcem in palcem druge roke primite zaščitno zaporko. Opozorilo: zaščitno zaporko morate odviti (ne odlomiti).



4. Za zagotovitev sterilnosti zdravila, bata ne vlecite nazaj.
5. Upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom. Injekcijsko iglo močno privijte na Luer Lock konico brizge.

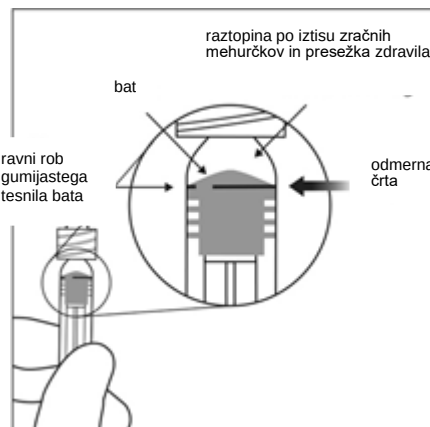
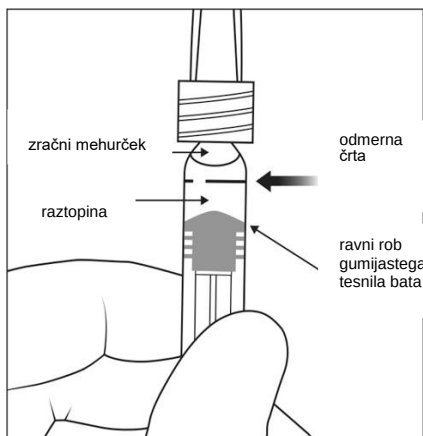


6. Brizgo držite z iglo navpično navzgor, in preverite, če so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh brizge.



7. Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka. Odstranite vse mehurčke in **iztisnite presežni volumen zdravila s počasnim pritiskanjem na bat, dokler se ravni rob gumijastega tesnila bata (ne konica gumijastega tesnila bata) ne poravna s črto za odmerjanje na brizgi** (ustreza 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepta).

Opomba: Natančna lega bata je zelo pomembna, ker je lahko zaradi nepravilne lege bata apliciran večji ali manjši odmerek, kot pa je priporočeno.



8. Pri injiciranju previdno, s stalnim pritiskom, pritiskajte na bat. Ko bat doseže dno brizge, ne pritiskajte več. **Ne aplicirajte preostanka raztopine, ki jo opazite v brizgi.**
9. Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Če se raztopino iz ene injekcijske brizge uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/797/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 13. julij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Eylea 40 mg/ml raztopina za injiciranje v viali

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 40 mg aflibercepta*.

Ena viala vsebuje vsaj 0,1 ml izvlečnega volumna raztopine, kar ustreza vsaj 4 mg aflibercepta. To zadostuje za aplikacijo enega odmerka po 0,05 ml, ki vsebuje 2 mg aflibercepta.

* Fuzijski protein, sestavljen iz delov ekstracelularnih domen receptorjev 1 in 2 humanega žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor), vezanega na Fc del humanega IgG1. Aflibercept je pridobljen z rekombinantno DNK tehnologijo v K1 celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,3 mg polisorbata 20 (E 432).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra, brezbarvna do bledorumena in izoosmotska.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Eylea je indicirano pri odraslih za zdravljenje

- neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (AMD - Age-related Macular Degeneration) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapore veje mrežnične vene (BRVO - Branch Retinal Vein Occlusion) ali zapore centralne mrežnične vene (CRVO - Central Retinal Vein Occlusion)) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME - Diabetic Macular Oedema) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi miopične horoidalne neovaskularizacije (miopične CNV - myopic Choroidal Neovascularisation) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Eylea je samo za intravitrealno injiciranje.

Zdravilo Eylea sme aplicirati samo usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij.

Odmerjanje

Vlažna starostna degeneracija makule

Priporočeni odmerek zdravila Eylea je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Zdravljenje z zdravilom Eylea se začne z eno injekcijo na mesec, tri zaporedne mesece. Interval med posameznimi odmerki se nato podaljša na dva meseca.

Zdravnik glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege presodi, ali lahko interval med injekcijami ostane dva meseca ali pa ga dodatno podaljša, na primer z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, kjer se intervali med injekcijami podaljšujejo za 2- ali 4-tedne, da se ohrani stabilna ostrina vida in/ali anatomski izgled rumene pege.

Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati.

Zahtev, kako pogosto spremljati bolnika med injekcijami, ni. Spremljanje bolnika poteka po presoji zdravnika; pregledi so lahko pogostejši kot je injiciranje zdravila. Intervalov med injekcijami, daljših od štirih mesecev ali krajših od štirih tednov, niso preučevali. (glejte poglavje 5.1).

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapore veje mrežnične vene ali centralne mrežnične vene)

Priporočeni odmerek zdravila Eylea je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Po začetni injekciji se zdravilo aplicira enkrat na mesec. Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Če ocena ostrine vida in anatomski izgled rumene pege kažeta, da bolnik nima koristi od nadaljevanja zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Eylea prenehati.

Mesečno zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežena največja ostrina vida in/ali ni znakov napredovanja bolezni. Morda bo tri ali več zaporednih mesecev potrebna ena injekcija na mesec.

Zdravljenje bo morda treba nadaljevati z režimom »zdravi in podaljšaj«, tj. s postopnim podaljševanjem intervala med injekcijami, da se ohrani stabilen vid in/ali anatomski izgled rumene pege, čeprav ni dovolj podatkov za odločitev glede dolžine intervalov. Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati.

Načrt spremljanja in zdravljenja bolnika mora določiti lečeči zdravnik in sicer glede na odziv posameznega bolnika na zdravljenje.

Spremljanje napredovanja bolezni lahko vključuje klinični pregled, funkcijske preiskave in slikovne metode (npr. optična koherentna tomografija ali fluoresceinska angiografija).

Diabetični makularni edem

Priporočeni odmerek zdravila Eylea je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Zdravljenje z zdravilom Eylea se začne z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev, nato pa nadaljuje z eno injekcijo vsaka dva meseca.

Po presoji zdravnika se lahko glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege interval med injekcijami vzdržuje na 2 meseca ali se prilagodi posamezniku, na primer z režimom odmerjanja

»zdravi in podaljšaj«, kjer se intervali med injekcijami običajno podaljšujejo za 2 tedna, da se ohrani stabilna ostrina vida in/ali anatomski izgled rumene pege. Podatki o intervalih med injekcijami, daljših od štirih mesecev, so omejeni. Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati. Intervalov med injekcijami, krajših od štirih tednov, niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Načrt spremljanja bolnika mora določiti lečeči zdravnik.

Če ocena ostrine vida in anatomski izgled rumene pege kažeta, da bolnik nima koristi od nadaljevanja zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Eylea prenehati.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Priporočeni odmerek zdravila Eylea je ena intravitrealna injekcija 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Dodatni odmerki se lahko uporabijo, če ocena ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege kažeta, da je bolezen še prisotna. Ponovitve bolezni je treba zdraviti kot nov pojav bolezni.

Načrt spremljanja bolnika mora določiti lečeči zdravnik.

Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Posebne populacije

Okvara jeter in/ali ledvic

Specifičnih študij o uporabi zdravila Eylea pri bolnikih z okvaro jeter in/ali ledvic niso izvedli.

Glede na razpoložljive podatke odmerka zdravila Eylea pri teh bolnikih ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Posebna obravnava ni potrebna. Izkušnje pri bolnikih z diabetičnim makularnim edemom, starejših od 75 let, so omejene.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Zdravilo Eylea ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV.

Način uporabe

Intravitrealne injekcije mora v skladu s strokovnimi standardi in veljavnimi smernicami aplicirati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij. Potrebno je zagotoviti ustrezno anestezijo in aseptične pogoje, vključno z uporabo lokalnega mikrobiocida širokega spektra (npr. nanos povidon joda na kožo okoli očesa, veko in površino očesa). Priporoča se kirurška dezinfekcija rok, uporaba sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega inštrumenta).

Injekcijsko iglo je treba zabosti v zrklo 3,5–4,0 mm za limbusom v vitrealno votlino. Pri tem se je treba izogibati horizontalnemu meridianu in iglo usmeriti naravnost v sredino zrkla. Nato se v vitrealno votlino injicira 0,05 ml raztopine. Naslednje odmerke je treba injicirati na različna mesta beločnice.

Takoj po intravitrealni injekciji je treba preveriti intraokularni tlak. To je možno z ugotavljanjem perfuzije glave vidnega živca ali s tonometrijo. Vedno naj bo na voljo sterilna oprema, če bi bila potrebna paracenteza.

Bolnike je treba poučiti, da po intravitrealni injekciji takoj poročajo o vseh simptomih, ki bi lahko kazali na endoftalmitis (npr. bolečina v očesu, pordelost očesa, fotofobija, zamegljen vid).

Eno vialo se sme uporabiti za zdravljenje samo enega očesa. Če se raztopino iz ene viala uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Viala vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Izvlečni volumen viala je količina, ki se lahko izvleče iz viala in se ne porabi v celoti. Za zdravilo Eylea viala je izvlečni volumen vsaj 0,1 ml. **Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka** (glejte poglavje 6.6).

Injiciranje celotnega volumna viala lahko povzroči preveliko odmerjanje. Za odstranitev mehurčkov in iztis presežnega volumna zdravila počasi pritiskajte na bat, dokler se ravni rob bata ne poravnava s črto na brizgi, ki označuje 0,05 ml (ustreza 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepta) (glejte poglavji 4.9 in 6.6).

Po injiciranju je treba neuporabljeno zdravilo zavreči.

Za navodila glede rokovanje z zdravilom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino aflibercept ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Aktivna okužba očesa ali periokularna okužba ali sum nanjo. Aktivno hudo vnetje v očesu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije povezane z intravitrealnimi injekcijami

Intravitrealne injekcije, tudi tiste z zdravilom Eylea, so povezovali z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, regmatogenim odstopom mrežnice, raztrganinami mrežnice in iatrogeno travmatsko katarakto (glejte poglavje 4.8). Pri uporabi zdravila Eylea je treba vedno upoštevati ustrezne aseptične tehnike injiciranja. V tednu po prejemu injekcije je treba bolnike dodatno spremljati, da se, v primeru okužbe, lahko začne zgodnje zdravljenje. Bolnike je treba poučiti, da takoj poročajo o vseh simptomih, ki bi lahko kazali na endoftalmitis ali če se pojavi kateri koli od zgoraj omenjenih dogodkov.

Viala vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Presežni volumen zdravila je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka (glejte poglavji 4.2 in 6.6).

Povišanje intraokularnega tlaka so opažali v 60 minutah po intravitrealni injekciji, tudi po injiciranju zdravila Eylea (glejte poglavje 4.8). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z neustrezno zdravljenim glavkomom (zdravila Eylea ne injicirajte, če je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg). V vseh primerih je treba zato ustrezno spremljati intraokularni tlak in perfuzijo glave vidnega živca in ustrezno ukrepati.

Imunogenost

Ker je aflibercept terapevtski protein, obstaja možnost za imunogenost zdravila Eylea (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba poučiti, da poročajo o vseh znakih in simptomih vnetja v očesu npr. bolečini, fotofobiji ali pordelosti, ki bi lahko bili klinični znaki preobčutljivosti.

Sistemske učinki

Po intravitrealnih injekcijah zaviralcev VEGF so poročali o sistemskih neželenih učinkih, tudi krvavitvah izven očesa in arterijskih tromboemboličnih dogodkih; obstaja teoretično tveganje, da je to povezano z zaviranjem VEGF. Podatki o varnosti zdravljenja bolnikov s CRVO, BRVO, DME ali miopično CNV z anamnezo možganske kapi, prehodnih ishemičnih napadov ali miokardnega infarkta v zadnjih 6 mesecih, so omejeni. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost.

Drugo

Kot pri drugih intravitrealnih zaviralcih VEGF za zdravljenje AMD, CRVO, BRVO, DME in miopične CNV je treba upoštevati tudi naslednje:

- Varnosti in učinkovitosti zdravljenja z zdravilom Eylea, sočasno apliciranim v obe očesi, niso sistematično preučevali (glejte poglavje 5.1). Če poteka zdravljenje istočasno na obeh očesih, to lahko privede do povečane sistemske izpostavljenosti, ki lahko poveča tveganje za sistemske neželene učinke.
- Sočasna uporaba drugih zaviralcev VEGF (žilni endotelijski rastni dejavnik)
Na voljo ni podatkov glede sočasne uporabe zdravila Eylea z drugimi zaviralci VEGF (sistemski ali okularni).
- Dejavniki tveganja za zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice pri zdravljenju vlažne starostne degeneracije makule z zaviralci VEGF sta obsežen in/ali visok odstop pigmentnega epitelija mrežnice. Pri uvajanju zdravila Eylea je pri bolnikih s prisotnima navedenima dejavnikoma tveganja za zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice potrebna previdnost.
- Pri bolnikih z regmatogenim odstopom mrežnice ali foramnom makule III. ali IV. stopnje je treba z zdravljenjem prenehati.
- Če pride do raztrganja mrežnice, je treba z zdravljenjem prenehati. Zdravljenje se lahko ponovno začne šele, ko je raztrganje ustrezno ozdravljeno.
- Z zdravljenjem je treba prenehati in se ga ne sme ponovno začeti prej kot ob naslednjem načrtovanem odmerku v naslednjih primerih:
 - zmanjšana najboljša korigirana ostrina vida (BCVA) ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjo oceno ostrine vida,
 - krvavitev pod mrežnico, tudi v vidni jamici (fovea centralis), ali če je velikost krvavitve ≥ 50 % celotne lezije.
- Z zdravljenjem je treba prenehati 28 dni pred načrtovano intraokularno operacijo in se ga lahko nadaljuje 28. dan po opravljeni intraokularni operaciji.
- Zdravila Eylea se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnega tveganja za plod (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 3 mesece po zadnji intravitrealni injekciji aflibercepta uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).
- Na voljo so omejene izkušnje z zdravljenjem bolnikov z ishemično zaporo centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene. Pri bolnikih s kliničnimi znaki ireverzibilne izgube vidne funkcije zaradi ishemije se zdravljenja ne priporoča.

Populacije za katere je na voljo malo podatkov

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov z diabetičnim makularnim edemom zaradi sladkorne bolezni tipa I ali bolnikov s sladkorno boleznijo, pri katerih je HbA1c nad 12 % ali s proliferativno diabetično retinopatijo, so omejene.

Zdravila Eylea niso preučevali pri bolnikih z aktivno sistemsko okužbo ali pri bolnikih s sočasnimi očesnimi boleznimi, kot sta odstop mrežnice ali makularna luknja. Izkušenj z zdravljenjem bolnikov s sladkorno boleznijo in neurejeno hipertenzijo z zdravilom Eylea ni. Zdravnik, ki zdravi take bolnike, mora upoštevati, da ni na voljo dovolj podatkov.

Izkušenj z zdravljenjem miopične CNV z zdravilom Eylea pri neazijskih bolnikih, bolnikih, ki so že bili zdravljeni zaradi miopične CNV, in bolnikih z lezijami zunaj fovee (ekstrafovealne lezije), ni.

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje

- manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'
- 0,015 mg polisorbata 20 v 0,05 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasne uporabe fotodinamičnega zdravljenja (PDT - Photodynamic Therapy) z verteporfinom in zdravila Eylea niso preučevali, zato varnostni profil ni dokazan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 3 mesece po zadnji intravitrealni injekciji aflibercepta uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi aflibercepta pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na razvoj zarodka/ploda (glejte poglavje 5.3).

Čeprav je sistemska izpostavljenost po intraokularni uporabi zdravila Eylea zelo majhna, se zdravila Eylea ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če možne koristi pretehtajo možna tveganja za plod.

Dojenje

Glede na zelo omejene podatke pri ljudeh se lahko aflibercept v majhnih količinah izloča v materino mleko. Aflibercept je velika beljakovinska molekula in količina zdravila, ki ga dojenček absorbira, naj bi bila minimalna. Učinki aflibercepta na dojenega novorojenčka/dojenčka niso znani.

Kot previdnostni ukrep dojenje med uporabo zdravila Eylea ni priporočljivo.

Plodnost

Izsledki študij na živalih, pri katerih je bila sistemska izpostavljenost velika, kažejo, da ima lahko aflibercept škodljiv vpliv na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Taki učinki niso pričakovani po okularni uporabi, kjer je sistemska izpostavljenost zelo majhna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi začasnih motenj vida, povezanih z injekcijo ali preiskavo oči, imajo injekcije zdravila Eylea blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se jim vid dovolj ne izboljša.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V osmih študijah III. faze je bilo v populacijo za oceno varnosti zdravila vključenih skupaj 3102 bolnikov. Od teh bolnikov jih je bilo 2501 zdravljenih s priporočenim odmerkom 2 mg.

Resni očesni neželeni učinki, povezani s postopkom injiciranja, ki so se pojavili v zdravljenem očesu, pri manj kot 1 od 1900 intravitrealnih injekcij zdravila Eylea, so vključevali slepoto, endoftalmitis, odstop mrežnice, travmatsko katarakto, katarakto, krvavitev v steklovino, odstop steklovine in povišan intraokularni tlak (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejše opaženi neželeni učinki (pri vsaj 5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Eylea) so bili krvavitev pod očesno veznico (25 %), retinalna krvavitev (11 %), zmanjšana ostrina vida (11 %),

bolečina v očesu (10 %), katarakta (8 %), povišan intraokularni tlak (8 %), odstop steklovine (7 %) in motnjave v steklovini (7 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Spodaj opisani podatki o varnosti vključujejo vse neželene učinke iz osmih študij III. faze za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV, ki so zelo verjetno povezani s postopkom injiciranja ali zdravljenjem.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Vsi neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem v študijah III. faze (zbrani podatki iz študij III. faze za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV) ali v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost***
Očesne bolezni	zelo pogosti	zmanjšana ostrina vida, retinalna krvavitev, krvavitev pod očesno veznico, bolečina v očesu
	pogosti	zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice*, odstop pigmentnega epitelija mrežnice, degeneracija mrežnice, krvavitev v steklovino, katarakta, kortikalna katarakta, nuklearna katarakta, subkapsularna katarakta, erozija roženice, abrazija roženice, povišanje intraokularnega tlaka, zamegljen vid, motnjave v steklovini, odstop steklovine, bolečina na mestu injiciranja, občutek tujka v očesu, močnejše solzenje, edem veke, krvavitev na mestu injiciranja, pikčasti keratitis, hiperemija veznice, očesna hiperemija
	občasni	endoftalmitis**, odstop mrežnice, raztrganine mrežnice, iritis, uveitis, iridociklitis, motnjave leče, poškodba roženičnega epitelija, draženje na mestu injiciranja, nenormalen občutek v očesu, draženje veke, motnjave v sprednjem prekatu, edem roženice
	redki	slepota, travmatska katarakta, vitritis, hipopion
	neznana	skleritis****

* Stanja, za katera je znano, da so povezana z vlažno AMD. Opazili so jih samo v študijah vlažne AMD.

** endoftalmitis s pozitivno in negativno kulturo

*** Poročila o preobčutljivostnih reakcijah iz obdobja trženja vključujejo osip, pruritus, urtikarijo in posamezne primere hudih anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij.

****poročila iz obdobja trženja

Opis izbranih neželenih učinkov

V študijah III. faze pri bolnikih z vlažno AMD je bila povečana incidenca krvavitev pod očesno veznico pri bolnikih, ki so prejeli antitrombotike. Med bolniki, ki so prejeli ranibizumab in zdravilo Eylea, je bilo povečanje incidence primerljivo.

Arterijski trombembolični dogodki so neželeni učinki, ki so morda povezani s sistemskim zaviranjem VEGF. Teoretično obstaja tveganje za arterijske trombembolične dogodke, tudi možgansko kap in miokardni infarkt, po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z AMD, DME, RVO in miopično CNV so opazili nizko stopnjo incidence trombemboličnih dogodkov. Pri indikacijah niso opazili razlik med skupinami, zdravljenimi z afliberceptom in primerjalno skupino.

Kot pri vseh terapevtskih proteinih obstaja tudi pri zdravilu Eylea možnost za razvoj imunogenosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so uporabljali enkrat na mesec odmerke do 4 mg; v posameznih primerih pa je prišlo do prekomernega odmerjanja z odmerki po 8 mg.

Prekomerno odmerjanje z injiciranjem večje količine raztopine lahko poviša intraokularni tlak. V primeru prevelikega odmerjanja je treba spremljati intraokularni tlak in uvesti ustrezno zdravljenje, če lečeči zdravnik oceni, da je potrebno (glejte poglavje 6.6).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni/učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA05

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein, sestavljen iz delov ekstracelularnih domen receptorjev 1 in 2 humanega VEGF, vezanega na Fc del humanega IgG1.

Aflibercept je pridobljen z rekombinantno DNK tehnologijo v K1 celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Aflibercept deluje kot topen vabni receptor, ki veže VEGF-A in PlGF z večjo afiniteto kot njihovi naravni receptorji, zato lahko zavira vezavo in aktivacijo sorodnih receptorjev VEGF.

Mehanizem delovanja

Žilni endotelijski rastni dejavnik-A (VEGF-A) in placentni rastni dejavnik (PlGF) spadata v skupino VEGF angiogenih dejavnikov, ki lahko delujejo kot močni dejavniki mitogene, kemotaktične in žilne prepustnosti za endotelijske celice. VEGF deluje preko dveh tirozinkinaznih receptorjev, VEGFR-1 in VEGFR-2, ki sta prisotna na površini endotelijskih celic. PlGF se veže samo na VEGFR-1, ki je prisoten tudi na površini levkocitov. Prekomerna aktivacija teh receptorjev z VEGF-A lahko povzroči patološko neovaskularizacijo in prekomerno žilno prepustnost. PlGF lahko v teh procesih deluje sinergično z VEGF-A, znano pa je tudi, da pospešuje infiltracijo levkocitov in vnetje žil.

Farmakodinamični učinki

Vlažna starostna degeneracija makule

Za vlažno AMD je značilna patološka horoidalna neovaskularizacija (CNV). Iztekanje krvi in tekočin iz CNV lahko povzroči zadebelitev ali edem mrežnice in/ali sub-/intraretinalno krvavitev ter posledično izgubo ostrine vida.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eylea (ena injekcija na mesec, tri zaporedne mesece, nato pa ena injekcija vsaka dva meseca), se je centralna debelina mrežnice (CRT - Central Retinal Thickness) zmanjšala kmalu po uvedbi zdravljenja in tudi povprečna velikost CNV lezije se je zmanjšala, kar je bilo v skladu z izsledki, vidnimi pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab 0,5 mg vsak mesec.

V študiji VIEW1 je bila CRT, merjena z optično koherentno tomografijo (OCT - Optical Coherence Tomography), v 52. tednu v povprečju zmanjšana (–130 mikronov v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea 2 mg vsaka dva meseca oziroma –129 mikronov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5 mg vsak mesec). Tudi v študiji VIEW2 je bila v 52. tednu CRT, merjena z OCT, v povprečju zmanjšana (–149 mikronov v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea 2 mg vsaka dva meseca oziroma –139 mikronov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5 mg vsak mesec). Zmanjšana CNV in zmanjšana CRT sta bili običajno ohranjeni tudi v drugem letu študij.

Študijo ALTAIR so izvedli pri japonskih bolnikih, ki niso bili predhodno zdravljeni za vlažno AMD. Izsledki študije so bili podobni izsledkom v študijah VIEW, in sicer ena injekcija na mesec, tri zaporedne mesece, nato ena injekcija po dveh mesecih, nato pa so nadaljevali z režimom »zdravi in podaljšaj«, tj. s spremenljivimi intervali med injekcijami (intervale so podaljševali za 2- ali 4-tedne) do največ 16-tedenskega intervala, ki je bil v skladu z vnaprej določenimi kriteriji. V 52. tednu je bila CRT, merjena z OCT, v povprečju zmanjšana (–134,4 mikronov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma –126,1 mikronov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Delež bolnikov brez tekočine na OCT v 52. tednu je bil 68,3 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 69,1 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. V drugem letu študije ALTAIR se je zmanjšanje CRT na splošno ohranilo v obeh skupinah zdravljenja.

Študija ARIES je bila zasnovana za raziskovanje neinferiornosti režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj« zdravila Eylea 2 mg, ki se začne takoj po prejemu ene injekcije na mesec, tri zaporedne mesece, in nato še ene injekcije po dveh mesecih, v primerjavi z uvedbo režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne po enem letu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so vsaj enkrat v času študije potrebovali pogostejše odmerjanje kot je vsakih 8 tednov (Q8), je CRT ostala višja, povprečno zmanjšanje CRT od izhodiščnih vrednosti do 104. tedna pa je bilo –160,4 mikronov, podobno kot pri bolnikih, zdravljenih vsakih 8 tednov (Q8) ali bolj poredko.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali zapore veje mrežnične vene

Pri CRVO in BRVO se pojavi ishemija mrežnice in spodbuja sproščanje VEGF, ki nato destabilizira tesne stike med endotelijskimi celicami in spodbuja njihovo proliferacijo. Povečano sproščanje VEGF je povezano z razpadanjem krvno-mrežnične pregrade, povečanjem prepustnosti žil, edemom mrežnice in zapleti neovaskularizacije.

Pri bolnikih, zdravljenih s 6 zaporednimi mesečnimi injekcijami zdravila Eylea 2 mg je bil opažen dosleden, hiter in robusten morfološki odgovor (na podlagi meritev izboljšanj povprečne CRT). V 24. tednu je bilo zmanjšanje CRT superiorno v primerjavi s kontrolno skupino v vseh treh študijah (COPERNICUS pri CRVO: –457 oziroma –145 mikronov; GALILEO pri CRVO: –449 oziroma –169 mikronov; VIBRANT pri BRVO: –280 oziroma –128 mikronov). Zmanjšanje CRT glede na izhodiščne vrednosti se je ohranilo do konca vsake študije, do 100. tedna v študiji COPERNICUS, 76. tedna v študiji GALILEO in 52. tedna v študiji VIBRANT.

Diabetični makularni edem

Diabetični makularni edem je posledica diabetične retinopatije in zanj sta značilna povečana žilna prepustnost in poškodbe mrežničnih kapilar, kar lahko povzroči izgubo ostrine vida.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eylea, od katerih jih je bila večina razvrščenih med bolnike s sladkorno boleznijo tipa II, je bil opažen hiter in robusten morfološki odgovor (CRT, DRSS nivo).

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} so opazili statistično značilno večje povprečno zmanjšanje CRT glede na izhodiščne vrednosti do 52. tedna v skupinah, ki so prejemale zdravilo Eylea kot v kontrolnih skupinah z laserskim zdravljenjem (–192,4 oziroma –183,1 mikronov v skupinah, ki so prejemale zdravilo Eylea 2Q8, ter –66,2 oziroma –73,3 mikronov v kontrolnih skupinah). V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} se je zmanjšanje v 100. tednu ohranilo pri –195,8 mikronov oziroma –191,1 mikronov v skupinah, ki so prejemale zdravilo Eylea 2Q8, ter –85,7 mikronov oziroma –83,9 mikronov v kontrolnih skupinah.

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} je bilo na vnaprej določen način ocenjeno izboljšanje za ≥ 2 stopnji po lestvici resnosti diabetične retinopatije. Ocena po lestvici resnosti diabetične retinopatije je bila možna pri 73,7 % bolnikov v študiji VIVID^{DME} in 98,3 % bolnikov v študiji VISTA^{DME}. V 52. tednu je prišlo do izboljšanja za ≥ 2 stopnji po lestvici resnosti diabetične retinopatije pri 27,7 % oziroma 29,1 % bolnikov v skupinah, ki sta prejemale zdravilo Eylea 2Q8, ter pri 7,5 % oziroma 14,3 % bolnikov v kontrolnih skupinah. V 100. tednu je bil odstotek 32,6 % oziroma 37,1 % v skupinah, ki sta prejemale zdravilo Eylea 2Q8, ter 8,2 % oziroma 15,6 % v kontrolnih skupinah.

V študiji VIOLET so primerjali tri različne režime odmerjanja zdravila Eylea 2 mg za zdravljenje DME po vsaj enem letu zdravljenja v fiksni intervali, kjer se je zdravljenje začelo z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev; nato pa so nadaljevali z eno injekcijo vsaka dva meseca. V 52. in 100. tednu študije, tj. v drugem in tretjem letu zdravljenja, so bile povprečne spremembe CRT klinično podobne pri režimih odmerjanja »zdravi in podaljšaj« (ZIP), *pro re nata* (2PRN) in 2Q8, –2,1, 2,2 oziroma –18,8 mikronov v 52. tednu in 2,3, –13,9 oziroma –15,5 mikronov v 100. tednu.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Miopična horoidalna neovaskularizacija (miopična CNV) je pogost vzrok izgube vida pri odraslih s patološko kratkovidnostjo. Razvije se kot mehanizem za celjenje ran, ki so posledice ruptur Bruchove membrane in najbolj ogrožajo vid pri patološki kratkovidnosti.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eylea, v študiji MYRROR (ena injekcija na začetku zdravljenja, dodatne injekcije pa v primeru vztrajanja bolezni ali ponovitvi), se je kmalu po začetku zmanjšala CRT, v korist zdravljenja z zdravilom Eylea v 24. tednu (–79 mikronov v skupini, zdravljeni z zdravilom Eylea 2 mg oziroma –4 mikrone v kontrolni skupini), ki se je ohranila do 48. tedna. Dodatno se je zmanjšala povprečna velikost CNV lezije.

Klinična učinkovitost in varnost

Vlažna starostna degeneracija makule

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah pri bolnikih z vlažno AMD (VIEW1 in VIEW2), v katerih je bilo zdravljenih skupno 2412 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (1817 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Eylea). Bolniki so bili stari od 49 do 99 let, v povprečju 76 let. V teh kliničnih študijah je bilo približno 89 % (1616/1817) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejemale zdravilo Eylea, starih 65 let ali več, približno 63 % (1139/1817) jih je bilo starih 75 let ali več. V vseh študijah so bolnike naključno razporedili v enega od štirih režimov odmerjanja v razmerju 1:1:1:1:

- 1) zdravilo Eylea 2 mg vsakih 8 tednov po 3 začetnih mesečnih odmerkih (zdravilo Eylea 2Q8),
- 2) zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne (zdravilo Eylea 2Q4),
- 3) zdravilo Eylea 0,5 mg vsake 4 tedne (zdravilo Eylea 0,5Q4) in
- 4) ranibizumab 0,5 mg vsake 4 tedne (ranibizumab 0,5Q4).

V drugem letu študij so bolniki še naprej prejemali odmerke v jakostih, v katere so bili randomizirani na začetku, vendar s spremenjenim režimom odmerjanja, glede na oceno ostrine vida in anatomski izgled rumene pege, z največjim intervalom odmerjanja 12 tednov, kar je bilo opredeljeno v protokolu.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so ohranili vid, tj. izguba manj kot 15 črk ostrine vida v 52. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

V študiji VIEW1 je v 52. tednu v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Eylea 2Q8, vid ohranilo 95,1 % bolnikov v primerjavi s 94,4 % bolnikov v skupini, ki so prejemali ranibizumab 0,5Q4. V študiji VIEW2 je v 52. tednu v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Eylea 2Q8, vid ohranilo 95,6 % bolnikov v primerjavi s 94,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5Q4. V obeh študijah se je pokazalo, da je zdravljenje z zdravilom Eylea neinferiorno in klinično enakovredno zdravljenju z ranibizumabom 0,5Q4.

Podrobnejši izsledki analiz združenih podatkov iz obeh študij so prikazani v preglednici 2 in sliki 1.

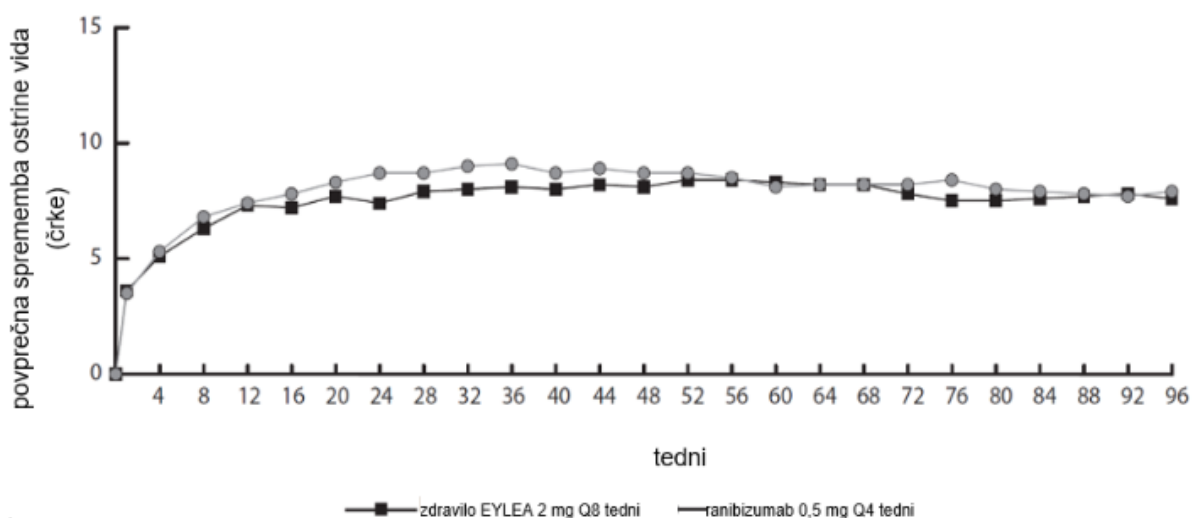
Preglednica 2: Izidi učinkovitosti v 52. (primarna analiza) in 96. tednu; združeni podatki iz študij VIEW1 in VIEW2^B

Izid učinkovitosti	zdravilo Eylea 2Q8 ^E (zdravilo Eylea 2 mg vsakih 8 tednov po 3 začetnih mesečnih odmerkih) (N = 607)		ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg vsake 4 tedne) (N = 595)	
	52. teden	96. teden	52. teden	96. teden
Povprečno število injekcij od začetka	7,6	11,2	12,3	16,5
Povprečno število injekcij od 52. do 96. tedna		4,2		4,7
Delež bolnikov, ki so izgubili < 15 črk glede na izhodiščne vrednosti (PPS ^A)	95,33 % ^B	92,42 %	94,42 % ^B	91,60 %
Razlika ^C (95 % IZ) ^D	0,9 % (-1,7; 3,5) ^F	0,8 % (-2,3; 3,8) ^F		
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^A tablicami, glede na izhodiščne vrednosti	8,40	7,62	8,74	7,89
Razlika v povprečni vrednosti LS ^A (ETDRS tablice) ^C (95 % IZ) ^D	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Razlika ^C (95 % IZ) ^D	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

- LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA
 PPS: po protokolu (Per Protocol Set)
- B) Celotna analiza (FAS - Full Analysis Set), zadnje opazovanje preneseno naprej (LOCF - Last Observation Carried Forward) za vse analize, razen za delež bolnikov z ohranjeno ostrino vida v 52. tednu, kar je po protokolu
- C) Razlika je vrednost skupine, ki je prejela zdravilo Eylea minus vrednost skupine, ki je prejela ranibizumab. Pozitivna vrednost je v korist zdravila Eylea.
- D) Interval zaupanja (IZ), izračunan z normalnim približevanjem
- E) Po uvedbi zdravljenja s tremi mesečnimi odmerki
- F) Interval zaupanja, ki je v celoti nad -10 %, kaže na neinferiornost zdravila Eylea v primerjavi z ranibizumabom

Slika 1. Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 96. tedna za združene podatke iz študij VIEW1 in VIEW2



V analizi združenih podatkov iz študij VIEW1 in VIEW2 je pri zdravljenju z zdravilom Eylea prišlo do klinično značilnih sprememb vnaprej določenega sekundarnega cilja učinkovitosti po vprašalniku National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) glede na izhodiščne vrednosti, brez klinično pomembnih razlik v primerjavi z ranibizumabom. Obseg teh sprememb je bil podoben kot v objavljenih študijah in ustreza pridobitvi 15 črk BCVA (najboljša korigirana ostrina vida).

V drugem letu študij se je učinkovitost v splošnem ohranila do zadnjega ocenjevanja v 96. tednu; pri 2–4 % bolnikov so bile potrebne vse injekcije v intervalu enega meseca; pri tretjini bolnikov pa je bila po enem mesecu potrebna vsaj ena injekcija.

Zmanjšanje povprečne velikosti CNV lezije je bilo očitno pri vseh skupinah odmerkov v obeh študijah.

Izsledki glede učinkovitosti v vseh ocenjenih podskupinah (npr. glede na starost, spol, raso, ostrino vida ob izhodišču, vrsto lezije, velikost lezije) v vsaki študiji in v analizi združenih podatkov so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

Študija ALTAIR je trajala 96 tednov in je bila multicentrična, randomizirana, odprta študija, v katero je bilo vključenih 247 japonskih bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni za vlažno AMD. Namen študije je bil oceniti, učinkovitost in varnost zdravila Eylea po dveh različnih režimih podaljševanja intervalov med injekcijami (po 2 oziroma 4 tedne) z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«.

Vsi bolniki so prejeli eno injekcijo zdravila Eylea 2 mg na mesec, tri zaporedne mesece, nato pa še eno injekcijo po dveh mesecih. V 16. tednu so bili bolniki randomizirani (v razmerju 1:1) v dve skupini zdravljenja: 1) skupina zdravljena z zdravilom Eylea, ki so ji interval med injekcijami

spreminjali po 2 tedna in 2) skupina zdravljena z zdravilom Eylea, ki so ji interval med injekcijami spreminjali po 4 tedne. Podaljšanje ali skrajšanje intervala med injekcijami je bilo določeno glede na oceno ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege, določenem po protokolu; največji interval med injekcijami je bil 16 tednov za obe skupini.

Primarni cilj učinkovitosti je bila povprečna sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti do 52. tedna. Sekundarni cilj učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki niso izgubili ≥ 15 črk oziroma delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA, od izhodiščnih vrednosti do 52. tedna.

V 52. tednu so bolniki v skupini zdravljeni z režimom »zdravi in podaljšaj« pridobili v povprečju 9,0 črk od izhodiščnih vrednosti v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 8,4 črk v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne [razlika v povprečni vrednosti LS v črkah (95 % IZ): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Delež bolnikov, ki niso izgubili ≥ 15 črk je bil podoben v obeh skupinah (96,7 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 95,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne). V 52. tednu je bil delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk, 32,5 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 30,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Delež bolnikov, ki so jim podaljšali interval med injekcijami na 12 tednov ali več, je bil 42,3 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna in 49,6 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Pri 40,7 % bolnikov je bil v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, interval podaljšán na 16 tednov. Na zadnjem obisku, pred 52. tednom je 56,8 % bolnikov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna in 57,8 % bolnikov, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne prejelo naslednjo injekcijo po 12 tednih ali kasneje.

V drugem letu študije se je učinkovitost v splošnem ohranila do vključno zadnjega ocenjevanja v 96. tednu, pri čemer so v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna pridobili povprečno 7,6 črk glede na izhodiščne vrednosti, v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, pa za 6,1 črk. Delež bolnikov, ki so jim podaljšali interval med injekcijami na 12 tednov ali več, je bil 56,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna in 60,2 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Na zadnjem obisku pred 96. tednom je 64,9 % bolnikov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, in 61,2 % bolnikov, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, prejelo naslednjo injekcijo po 12 tednih ali kasneje. V drugem letu zdravljenja so bolniki v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, prejeli povprečno 3,6 injekcij, v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, pa 3,7 injekcij. V 2-letnem obdobju zdravljenja so bolniki prejeli povprečno 10,4 injekcij.

Okularni in sistemski profil varnosti sta bila podobna varnostnemu profilu, ugotovljenem v ključnih študijah VIEW1 in VIEW2.

Študija ARIES je trajala 104 tedne in je bila multicentrična, randomizirana, odprta, z učinkovino nadzorovana študija, v katero je bilo vključenih 269 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni zaradi vlažne AMD, namenjena za oceno neinferiornosti, tako glede učinkovitosti kot tudi varnosti režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne takoj po prejemu ene injekcije na mesec, tri zaporedne mesece, in nato še ene injekcije po dveh mesecih, v primerjavi z uvedbo režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne po prvem letu zdravljenja.

V študiji ARIES so raziskovali tudi odstotek bolnikov, ki so po presoji raziskovalca potrebovali pogostejše zdravljenje kot vsakih 8 tednov. Izmed 269 bolnikov jih je 62 v času študije vsaj enkrat prejelo pogostejše odmerjanje. Ti bolniki so ostali v študiji in prejeli zdravljenje po klinični presoji raziskovalca, vendar ne pogostejše kot vsake 4 tedne, nato pa so se lahko pri njih intervali zdravljenja ponovno podaljšali. Po odločitvi za pogostejše zdravljenje je bil povprečni interval zdravljenja 6,1 tedna. V 104. tednu je bila BCVA nižja pri bolnikih, ki so potrebovali bolj intenzivno zdravljenje vsaj enkrat med študijo, kot pri bolnikih, ki tega niso potrebovali, povprečna sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti do konca študije pa je bila $+2,3 \pm 15,6$ črk. Med bolniki, ki so bili pogostejše

zdravljeni, je 85,5 % ohranilo vid, tj. izgubili so manj kot 15 črk, 19,4 % bolnikov pa je pridobilo 15 črk ali več. Varnostni profil bolnikov, zdravljenih pogosteje kot vsakih 8 tednov, je bil primerljiv z varnostnimi podatki ugotovljenimi v študijah VIEW1 in VIEW2.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z makularnim edemom, ki nastane kot posledica CRVO (COPERNICUS in GALILEO), v katerih je bilo zdravljenih skupno 358 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (217 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Eylea). Bolniki so bili stari od 22 do 89 let, v povprečju 64 let. V študijah CRVO je bilo približno 52 % (112/217) bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo Eylea, starih 65 ali več, približno 18 % (38/217) jih je bilo starih 75 let ali več. V obeh študijah so bolnike naključno razporedili v razmerju 3:2 v skupino, ki je vsake 4 tedne prejela 2 mg zdravila Eylea (2Q4) ali v kontrolno skupino, ki je vsake 4 tedne prejela injekcije placeba, skupno 6 injekcij.

Po šestih zaporednih mesečnih injekcijah so bolniki prejeli zdravilo le, če so izpolnjevali vnaprej določene kriterije za ponovno zdravljenje, razen bolniki v kontrolni skupini v študiji GALILEO, ki so še naprej prejeli placebo (kontrola kontrolne skupine) do 52. tedna. Od tedaj so zdravili vse bolnike, ki so izpolnjevali vnaprej določene kriterije.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Spremenljivka sekundarne učinkovitosti je bila sprememba v ostrini vida v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Razlika med zdravljenima skupinama je bila v obeh študijah statistično značilna v korist zdravila Eylea. V obeh ključnih študijah je bilo največje izboljšanje ostrine vida doseženo v tretjem mesecu, ki mu je sledila stabilizacija ostrine vida in CRT do šestega meseca. Statistično značilna razlika se je ohranila do 52. tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz obeh študij so prikazani v preglednici 3 in na sliki 2.

Preglednica 3: Izidi učinkovitosti v 24. tednu, 52. tednu in 76. tednu/100 (celotna analiza z LOCF^C) v študijah COPENICUS in GALILEO

Izid učinkovitosti	COPENICUS						GALILEO					
	24 tednov		52 tednov		100 tednov		24 tednov		52 tednov		76 tednov	
	zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne (N = 114)	kontrolna skupina (N = 73)	zdravilo Eylea 2 mg (N = 114)	kontrolna skupina ^E (N = 73)	zdravilo Eylea ^F 2 mg (N = 114)	kontrolna skupina ^{E,F} (N = 73)	zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne (N = 103)	kontrolna skupina (N = 68)	zdravilo Eylea 2 mg (N = 103)	kontrolna skupina (N = 68)	zdravilo Eylea ^G 2 mg (N = 103)	kontrolna skupina ^G (N = 68)
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Prilagojena razlika ^{A,B,E} (95 % IZ) vrednost 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	
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^C tablicami, glede na izhodiščne vrednosti (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{A,C,D,E} (95 % IZ) vrednost 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) Razlika med skupino, ki je prejela zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne in kontrolno skupino

B) Razlika in interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Cochran-Mantel-Haenszelovega (CMH) testa, prilagojenega za regijo (Amerika v primerjavi s preostalim svetom za študijo COPENICUS in Evropa v primerjavi z Azijo/Pacifikom za študijo GALILEO) in izhodiščno vrednostjo BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$)

C) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

SD: standardna deviacija (Standard deviation)

LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA)

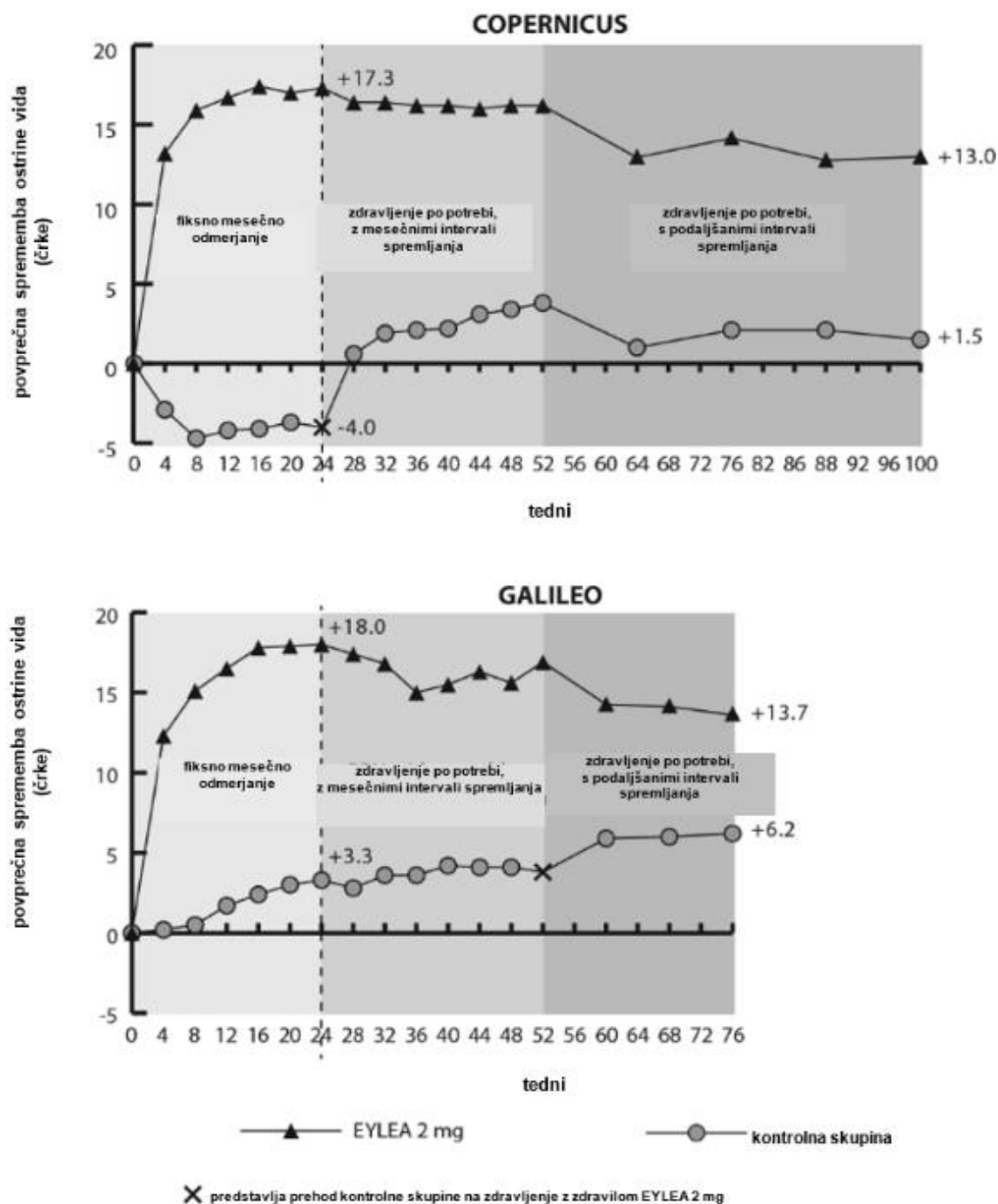
D) Povprečna razlika najmanjših kvadratov (LS) in interval zaupanja (IZ) na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina, regija (Amerika v primerjavi s preostalim svetom za študijo COPENICUS in Evropa v primerjavi z Azijo/Pacifikom za študijo GALILEO) in izhodiščna vrednost BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$)

E) V študiji COPENICUS so bolniki v kontrolni skupini lahko med 24. do 52. tednom prejeli zdravilo Eylea glede na potrebe vsake 4 tedne; bolniki so na pregled prihajali vsake 4 tedne

F) V študiji COPENICUS so bolniki v kontrolni skupini in bolniki zdravljeni z zdravilom Eylea 2 mg, od 52. do 96. tedna, prejeli zdravilo Eylea 2 mg glede na potrebe vsake 4 tedne; bolniki so imeli obvezne preglede vsake tri mesece oziroma so na preglede prihajali pogostejše, tudi vsake 4 tedne, če je bilo potrebno.

G) V študiji GALILEO so bolniki v kontrolni skupini in bolniki zdravljeni z zdravilom Eylea 2 mg, od 52. do 68. tedna, prejeli zdravilo Eylea 2 mg glede na potrebe vsakih 8 tednov; bolniki so imeli obvezne preglede vsakih 8 tednov.

Slika 2: Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 76/100 tedna v študijah COPERNICUS in GALILEO (celotna analiza)



V študiji GALILEO je bil na začetku delež perfundiranih bolnikov s CRVO v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea 86,4 % (N = 89) in 79,4 % (N = 54) v skupini, ki je prejela placebo. V 24. tednu je bil ta delež 91,8 % (N = 89) v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea in 85,5 % (N = 47) v skupini, ki je prejela placebo. Ta delež se je ohranil do 76. tedna s 84,3 % (N = 75) v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea in 84,0 % (N = 42) v skupini, ki je prejela placebo.

V študiji COPERNICUS je bil na začetku delež perfundiranih bolnikov s CRVO v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea 67,5 % (N = 77) in 68,5 % (N = 50) v skupini, ki je prejela placebo. V 24. tednu je bil ta delež 87,4 % (N = 90) v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea in 58,6 % (N = 34) v skupini, ki je prejela placebo. Ta delež se je ohranil do 100. tedna s 76,8 % (N = 76) v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea in 78 % (N = 39) v skupini, ki je prejela placebo. Bolniki v skupini, ki je prejela placebo, so bili primerni za aplikacijo zdravila od 24. tedna dalje.

Koristni učinki zdravljenja z zdravilom Eylea na vid so bili na začetku podobni v podskupinah perfundiranih in neperfundiranih bolnikov. Učinki zdravljenja v vseh podskupinah, ki jih je bilo možno oceniti (npr. glede na starost, spol, raso, ostrino vida ob izhodišču, trajanje zapore centralne mrežnične vene) v vsaki študiji, so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

V analizi združenih podatkov iz študij GALILEO in COPERNICUS, je zdravilo Eylea pokazalo klinično pomembne spremembe glede na izhodiščno stanje pri predhodno določenih sekundarnih ciljnih učinkovitosti po National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Velikost teh sprememb je bila podobna tistim, o katerih so poročali v objavljenih študijah, kar ustreza pridobitvi 15 črk BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore veje mrežnične vene

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji pri bolnikih z makularnim edemom, ki nastane kot posledica BRVO (VIBRANT), vključno z delno zaporo veje mrežnične vene. V študiji so zdravili skupno 181 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (91 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Eylea). Bolniki so bili stari od 42 do 94 let, v povprečju 65 let. V študiji BRVO je bilo približno 58 % (53/91) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo Eylea, starih 65 ali več, približno 23 % (21/91) jih je bilo starih 75 let ali več. V študiji so bolnike naključno razporedili v razmerju 1:1 v skupino, ki je po 6 začetnih zaporednih mesečnih injekcij ali začetnem zdravljenju z lasersko fotokoagulacijo (kontrolna skupina z laserskim zdravljenjem), vsakih 8 tednov prejela 2 mg zdravila Eylea. Bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem so bili lahko dodatno zdravljeni z lasersko fotokoagulacijo (imenovano »rešilno lasersko zdravljenje«), ki se je začelo v 12. tednu, z najkrajšim intervalom 12 tednov. Glede na vnaprej določene kriterije so bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, lahko od 24. tedna prejeli rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea v odmerku 2 mg, vsake 4 tedne, tri zaporedne mesece, nato pa so nadaljevali z injekcijami vsakih 8 tednov.

V študiji VIBRANT je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi in zdravljenje z zdravilom Eylea je bilo superiorno v primerjavi s kontrolno skupino z laserskim zdravljenjem.

Spremenljivka sekundarne učinkovitosti je bila sprememba v ostrini vida v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnim stanjem in je bila statistično značilna v korist zdravila Eylea v študiji VIBRANT. Izboljšanje ostrine vida je bilo doseženo hitro, največje izboljšanje je bilo doseženo v tretjem mesecu. Učinek se je ohranil do 12. meseca.

V kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem je 67 bolnikov v začetku 24. tedna prejelo rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea (aktivna kontrola/zdravilo Eylea 2 mg), kar se je kazalo v izboljšanju ostrine vida za 5 črk od 24. do 52. tedna.

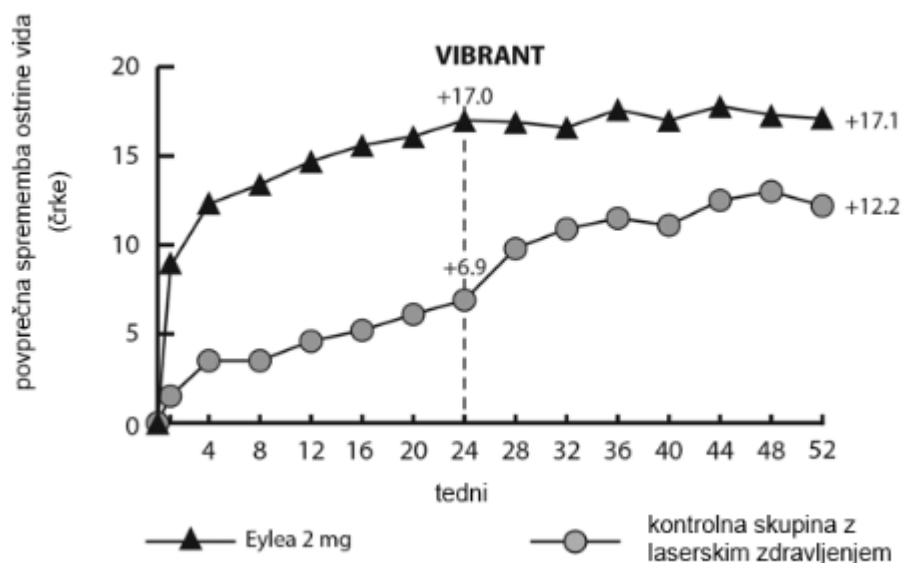
Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študije VIBRANT so prikazani v preglednici 4 in sliki 3.

Preglednica 4: Izidi učinkovitosti v 24. tednu in 52. tednu (celotna analiza z LOCF) v študiji VIBRANT

Izid učinkovitosti	VIBRANT			
	24 tednov		52 tednov	
	zdravilo Eylea 2 mg, vsake 4 tedne (N = 91)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 90)	zdravilo Eylea 2 mg, vsakih 8 tednov (N = 91) ^D	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) / zdravilo Eylea 2 mg ^E (N = 90)
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Prilagojena razlika ^{A,B} (%) (95 % IZ) vrednost p	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami glede na izhodiščne vrednosti (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{A,C} (95 % IZ) vrednost p	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^F	

- A) Razlika med skupino, ki je prejela zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne in kontrolno skupino z laserskim zdravljenjem
- B) Razlika in 95 % interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Mantel-Haenszelove prilagojene sheme, prilagojene za regijo (Severna Amerika vs. Japonska) in izhodiščno vrednostjo BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$)
- C) Povprečna razlika najmanjših kvadratov (LS) in 95 % intervala zaupanja (IZ) na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina, izhodiščna vrednost BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$) in regija (Severna Amerika vs. Japonska) kot fiksni učinek, in izhodiščna vrednost BCVA kot kovariance
- D) Od 24. tedna je bil interval med injekcijami v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea podaljšan za vse bolnike od 4 tednov na 8 tednov (do 48. tedna)
- E) V začetku 24. tedna so bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem lahko prejeli rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea, če je bil izpolnjen vsaj en vnaprej določen kriterij ustreznosti. Skupno 67 bolnikov v tej skupini je prejelo rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea. Fiksen režim za rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea je bil trikrat zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne, nato pa vsakih 8 tednov.
- F) Nominalna vrednost p

Slika 3: Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti do 52. tedna v študiji VIBRANT



Na začetku je bil delež perfundiranih bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea, in v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, 60 % oziroma 68 %. V 24. tednu je bil ta delež 80 % oziroma 67 %. V skupini, ki je prejela zdravilo Eylea se je delež perfundiranih bolnikov ohranil do 52. tedna. V kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, kjer so bili od 24. tedna bolniki primerni za rešilno zdravljenje z zdravilom Eylea, se je delež perfundiranih bolnikov do 52. tedna povečal na 78 %.

Diabetični makularni edem

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah pri bolnikih z DME (VIVID^{DME} in VISTA^{DME}), v katerih je bilo zdravljenih skupno 862 bolnikov, učinkovitost je bila ocenjena pri 576 bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Eylea. Bolniki so bili stari od 23 do 87 let, v povprečju 63 let. V študijah DME je bilo približno 47 % (268/576) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo Eylea, starih 65 ali več, približno 9 % (52/576) jih je bilo starih 75 let ali več. V obeh študijah je imela večina bolnikov sladkorno bolezen tipa II. V obeh študijah so bolnike naključno razporedili v enega od treh režimov odmerjanja v razmerju 1:1:1:

- 1) zdravilo Eylea 2 mg vsakih 8 tednov po 5 začetnih mesečnih odmerkih (zdravilo Eylea 2Q8),
- 2) zdravilo Eylea 2 mg vsake 4 tedne (zdravilo Eylea 2Q4) in
- 3) laserska fotokoagulacija makularnih sprememb (aktivna kontrola).

V 24. tednu so začeli bolniki, ki so dosegli vnaprej določen prag izgube vida, prejemati dodatno zdravljenje: bolniki v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea, so se lahko zdravili lasersko in bolniki v kontrolni skupini so lahko prejeli zdravilo Eylea.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti povprečna sprememba BCVA v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Učinkovitost je bila značilno boljša in superiorna v obeh skupinah, ki sta prejeli zdravilo Eylea 2Q8 in Eylea 2Q4 kot v kontrolni skupini. Koristi so se ohranile do 100. tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študij VIVID^{DME} in VISTA^{DME} so prikazani v preglednici 5 in sliki 4.

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti v 52. tednu in 100. tednu (celotna analiza z LOCF) v študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME}

Izid učinkovitosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. teden			100. teden			52. teden			100. teden		
	zdravilo Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	zdravilo Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 132)	zdravilo Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	zdravilo Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 132)	zdravilo Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	zdravilo Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 154)	zdravilo Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	zdravilo Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 154)
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^E tablicami glede na izhodiščne vrednosti	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{B,C,E} (97,5 % IZ)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Prilagojena razlika ^{D,C,E} (97,5 % IZ)	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 5 začetnih mesečnih injekcijah

B) Povprečje najmanjših kvadratov (LS) in interval zaupanja (IZ) temeljita na podlagi modela ANCOVA z izhodiščnimi vrednostmi BCVA kot kovariance in dejavnikom za skupino zdravljenja. Dodatno je bila vključena regija (Evropa/Avstralija v primerjavi z Japonsko) kot dejavnik za študijo VIVID^{DME} in anamneza MI in/ali CVA kot dejavnik za študijo VISTA^{DME}.

C) Razlika je vrednost skupine, ki je prejela zdravilo Eylea minus vrednost aktivne kontrolne skupine (lasersko zdravljenje)

D) Razlika intervala zaupanja (IZ) in statističnega testa se izračunata s pomočjo Mantel-Haenszelovega testa, prilagojenega za regijo (Evropa/Avstralija v primerjavi z Japonsko) za študijo VIVID^{DME} in anamneza MI ali CVA za študijo VISTA^{DME}

E) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)

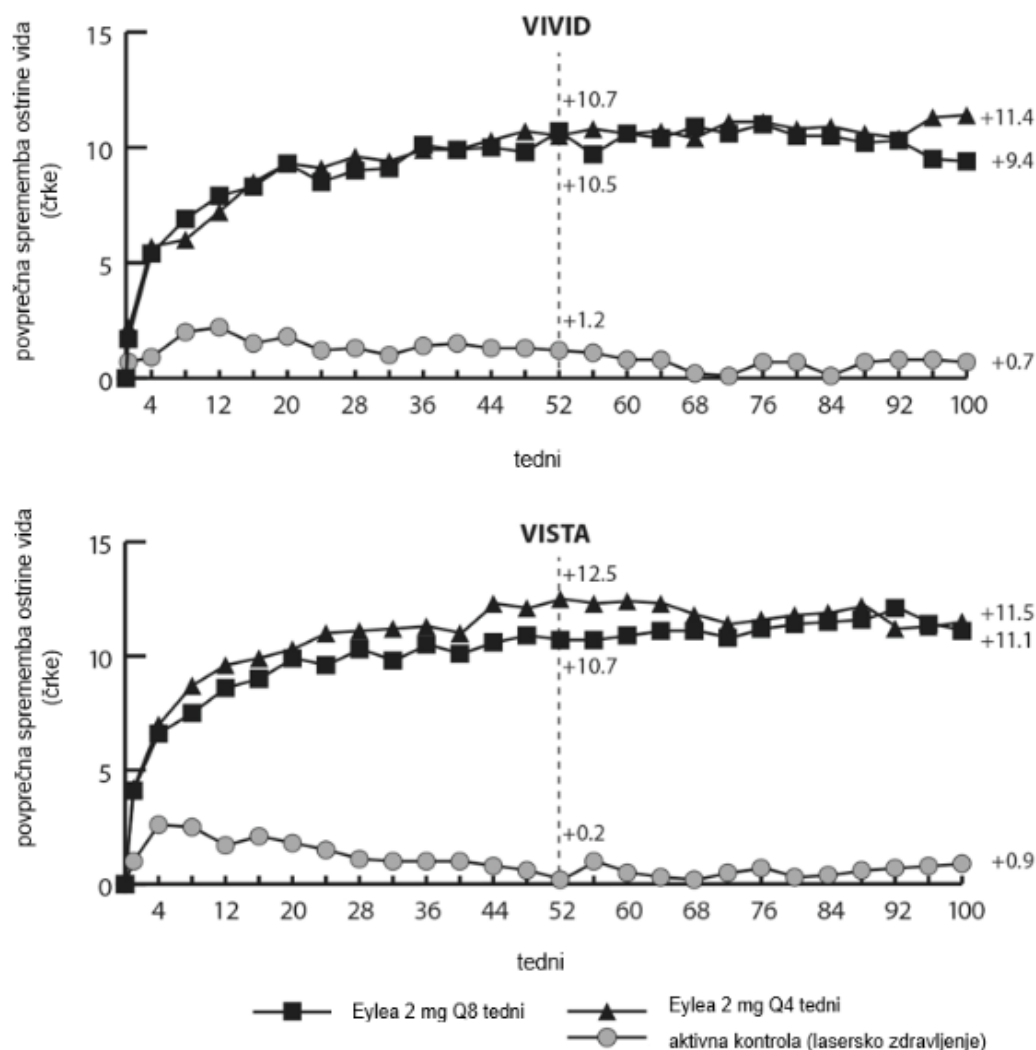
ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA)

IZ: interval zaupanja

Slika 4: Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti do 100. tedna v študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME}



Učinkovitost zdravljenja v vseh ocenjenih podskupinah (npr. glede na starost, spol, raso, izhodiščni HbA1c, ostrino vida ob izhodišču, predhodno zdravljenje z zaviralci VEGF) v vsaki študiji in v analizi združenih podatkov je bila običajno v skladu z izsledki za celotno populacijo.

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} je 36 (9 %) oziroma 197 (43 %) bolnikov prejelo predhodno zdravljenje z zaviralci VEGF s 3-mesečnim ali daljšim obdobjem izpiranja. Učinki zdravljenja v podskupini bolnikov, ki so se zdravili z zaviralci VEGF, so bili podobni kot pri bolnikih, ki se še niso zdravili z zaviralci VEGF.

Bolnike, pri katerih sta bili prizadeti obe očesi, so na drugem očesu zdravili z zaviralci VEGF, če je zdravnik presodil, da je to potrebno. V študiji VISTA^{DME} je 217 (70,7 %) bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Eylea prejelo injekcije zdravila Eylea v obe očesi do 100. tedna; v študiji VIVID^{DME} pa je 97 (35,8 %) bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Eylea, v drugo oko prejelo drug zaviralec VEGF.

V neodvisnem primerjalnem preskušanju (DRCR.net Protocol T) so uporabljali prilagodljiv režim odmerjanja na osnovi natančne OCT in kriterijev za ponovno zdravljenje vida. V skupini, ki je bila zdravljena z afliberceptom (N = 224) v 52. tednu, so bolniki po tem režimu zdravljenja prejeli povprečno 9,2 injekcije, kar je bilo podobno prejetemu številu odmerkov v skupini Eylea 2Q8 v VIVID^{DME} in VISTA^{DME}, medtem ko je bila učinkovitost v skupini, zdravljeni z afliberceptom v

protokolu T primerljiva s skupino Eylea 2Q8 v VIVID^{DME} in VISTA^{DME}. Po protokolu T je bilo v povprečju pridobljenih 13,3 črke, od tega je 42 % bolnikov pridobilo najmanj 15 črk v ostrini vida glede na izhodiščno stanje. Rezultati glede varnosti so pokazali, da je bila splošna incidenca očesnih in ne-očesnih neželenih učinkov (vključno z ATE) primerljiva v vseh zdravljenih skupinah v vsaki od študij in med študijami.

V študiji VIOLET, ki je trajala 100 tednov in je bila multicentrična, randomizirana, odprta, aktivno nadzorovana študija, v katero so bili vključeni bolniki z DME, so primerjali tri različne režime odmerjanja zdravila Eylea 2 mg za zdravljenje DME po vsaj enem letu zdravljenja v fiksnih intervalih, kjer se je zdravljenje začelo z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev; nato pa so nadaljevali z eno injekcijo vsaka dva meseca. V študiji so ocenjevali neinferiornost režimov odmerjanja »zdravi in podaljšaj« zdravila Eylea 2 mg (ZIP; pri čemer so bili intervali med injekcijami vsaj 8 tednov in so jih postopoma podaljševali glede na klinično stanje in anatomski izgled rumene pege) in odmerjanja po potrebi zdravila Eylea 2 mg (2PRN; pri čemer so bolnike opazovali vsake 4 tedne in jim zdravilo injicirali po potrebi glede na klinično stanje in anatomski izgled rumene pege), v primerjavi z odmerjanjem zdravila Eylea 2 mg vsakih 8 tednov (2Q8) v drugem in tretjem letu zdravljenja.

Primarni cilj učinkovitosti (sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti do 52. tedna) je bil $0,5 \pm 6,7$ črk v skupini ZIP in $1,7 \pm 6,8$ črk v skupini 2PRN v primerjavi z $0,4 \pm 6,7$ črk v skupini 2Q8, kar je pokazalo statistično neinferiornost ($p < 0,0001$ za obe primerjavi; meja za dokaz neinferiornosti je bila 4 črke). Spremembe BCVA od izhodiščnih vrednosti do 100. tedna so bile skladne z rezultati v 52. tednu: $-0,1 \pm 9,1$ črk v skupini ZIP in $1,8 \pm 9,0$ črk v skupini 2PRN v primerjavi z $0,1 \pm 7,2$ črki v skupini 2Q8. Povprečno število injekcij v 100 tednih je bilo 12,3, 10,0 oziroma 11,5 za 2Q8fix, ZIP oziroma 2PRN.

Okularni in sistemski profil varnosti v vseh treh skupinah zdravljenja sta bila podobna varnostnemu profilu, ugotovljenem v ključnih študijah VIVID in VISTA.

V skupini ZIP je bilo podaljševanje in krajšanje intervalov med injekcijami po presoji preiskovalca; v študiji je bilo priporočeno podaljševanje intervalov med injekcijami za 2 tedna.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri še nezdravljenih, azijskih bolnikih z miopično CNV. Zdravili so skupno 121 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (90 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Eylea). Bolniki so bili stari od 27 do 83 let, v povprečju 58 let. V študiji miopične CNV je bilo približno 36 % (33/91) bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo Eylea, starih 65 let ali več, približno 10 % (9/91) jih je bilo starih 75 let ali več.

Bolnike so naključno razporedili v razmerju 3:1 v skupino, ki je prejela intravitrealno injekcijo 2 mg zdravila Eylea ali injekcijo placeba na začetku študije, dodatne injekcije pa so prejeli enkrat mesečno do 24. tedna v primeru, da je bolezen vztrajala ali se ponovila. V 24. tednu so ocenili primarni cilj učinkovitosti in bolniki, ki so bili na začetku študije razporejeni v skupino, ki je prejela placebo, so lahko prejeli prvi odmerek zdravila Eylea. Nato so bolniki v obeh skupinah prejeli dodatne injekcije, če je bolezen vztrajala ali se ponovila.

Razlika med zdravljenima skupinama je bila statistično značilna v korist zdravljenja z zdravilom Eylea za primarni cilj učinkovitosti (sprememba BCVA) in potrjena s sekundarnim ciljem učinkovitosti (delež bolnikov, ki so do 24. tedna pridobili 15 črk BCVA glede na izhodiščne vrednosti). Razlika za oba končna cilja se je ohranila do 48. tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študije MYRROR so prikazani v preglednici 6 in sliki 5.

Preglednica 6: Izidi učinkovitosti v 24. tednu (primarna analiza) in 48. tednu študije MYRROR (celotna analiza z LOCF^A)

Izidi učinkovitosti	MYRROR			
	24 tednov		48 tednov	
	zdravilo Eylea 2 mg (N = 90)	placebo (N = 31)	zdravilo Eylea 2 mg (N = 90)	placebo/zdravilo Eylea 2 mg (N = 31)
Povprečna sprememba BCVA ^B , ocenjena z ETDRS tablicami glede na izhodiščne vrednosti (SD) ^B	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{C,D,E} (95 % IZ)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Prilagojena razlika ^{D, F} (95 % IZ)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

B) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: standardna deviacija (Standard deviation)

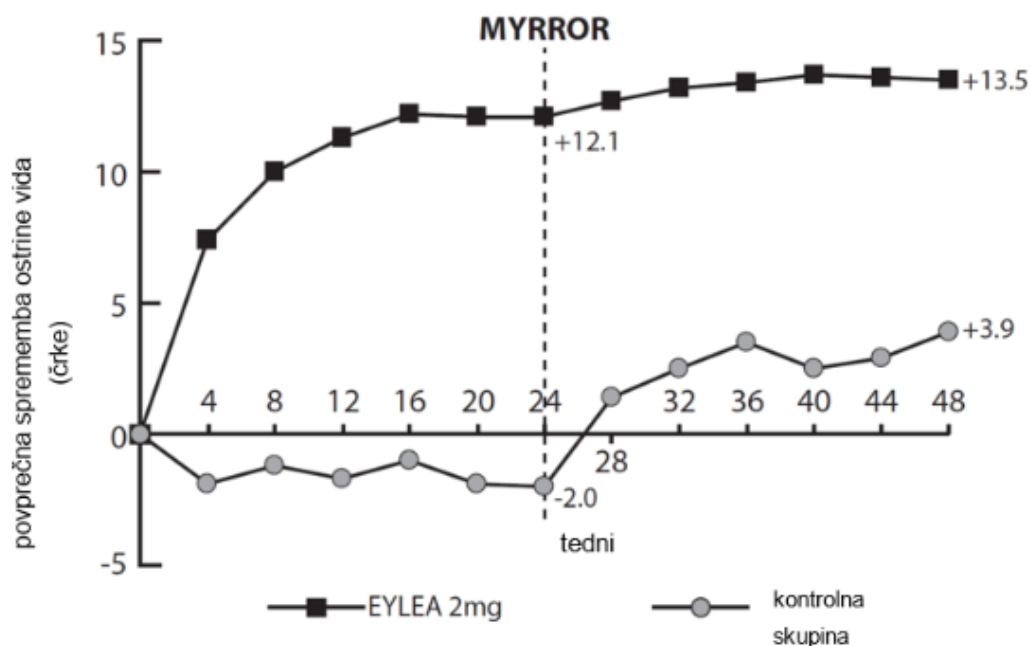
C) LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA)

D) IZ: interval zaupanja

E) Povprečje najmanjših kvadratov (LS) in 95 % intervala zaupanja (IZ) temeljita na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina in država (country designation) kot fiksni učinek, in izhodiščna vrednost BCVA kot kovariance

F) Razlika in 95 % interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Cochran-Mantel-Haenszelovega (CMH) testa, prilagojenega za državo (country designations).

Slika 5: Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 48. tedna študije MYRROR (celotna analiza z LOCF)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Eylea za vse podskupine pediatrične populacije z vlažno AMD, CRVO, BRVO, DME in miopično CNV (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Eylea se daje neposredno v steklovino, da lokalno učinkuje v očesu.

Absorpcija/porazdelitev

Po intravitrealni aplikaciji se aflibercept počasi absorbira iz očesa v sistemski krvni obtok. V sistemskem obtoku je na voljo predvsem kot neaktiven, stabilen kompleks z VEGF; na endogeni VEGF se lahko veže le "prosti aflibercept".

V farmakokinetični podštudiji pri 6 bolnikih z neovaskularno vlažno AMD, ki so jim pogosto jemali vzorce krvi, so bile največje plazemske koncentracije prostega aflibercepta (sistemski C_{max}) majhne, v povprečju približno 0,02 mikrograma/ml (v razponu od 0 do 0,054) v 1 do 3 dneh po intravitrealnem odmerku 2 mg. Dva tedna po odmerjanju pa jih ni bilo mogoče zaznati pri skoraj nobenem bolniku. Aflibercept se v plazmi ne kopiči, če se aplicira intravitrealno vsake 4 tedne.

Povprečna največja koncentracija prostega aflibercepta v plazmi je približno 50- do 500-krat manjša od tiste koncentracije aflibercepta, ki je potrebna za 50-odstotno zaviranje biološke aktivnosti sistema VEGF v živalskih modelih; pri njih so opazili spremembe krvnega tlaka, ko so vrednosti prostega aflibercepta v krvnem obtoku dosegle približno 10 mikrogramov/ml. Krvni tlak se je vrnil na izhodiščne vrednosti, ko so vrednosti prostega aflibercepta v krvnem obtoku padle pod približno 1 mikrogram/ml. V študiji z zdravimi prostovoljci so ocenili, da je po intravitrealnem odmerku 2 mg aflibercepta povprečna največja koncentracija prostega aflibercepta v plazmi več kot 100-krat nižja kot koncentracija aflibercepta, potrebna za vezavo polovice sistema VEGF (2,91 mikrogramov/ml). Zato sistemski farmakodinamični učinki, kot so spremembe krvnega tlaka, niso verjetni.

V farmakokinetični podštudiji pri bolnikih s CRVO, BRVO, DME ali miopično CNV je bila povprečna vrednost C_{max} prostega aflibercepta v plazmi podobna, v razponu od 0,03 do 0,05 mikrogramov/ml in posamezne vrednosti niso presegle 0,14 mikrogramov/ml. Plazemske koncentracije prostega aflibercepta so se znižale do vrednosti pod ali blizu spodnje meje običajno v enem tednu; pred naslednjim injiciranjem po 4 tednih so bile koncentracije pri vseh bolnikih nezaznavne.

Izločanje

Ker je zdravilo Eylea terapevtski protein, študij presnove niso izvedli.

Prosti aflibercept se z VEGF veže v stabilni inertni kompleks. Kot pri drugih velikih proteinih je pričakovati, da se prosti in vezani aflibercept izločita s proteolitičnim katabolizmom.

Okvara ledvic

Specifičnih študij z zdravilom Eylea pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Farmakokinetične analize bolnikov v študiji VIEW2, v kateri je imelo 40 % bolnikov ledvično okvaro (24 % blago, 15 % zmerno in 1 % hudo), po intravitrealni aplikaciji vsake 4 ali vsakih 8 tednov, niso pokazale razlik v koncentracijah učinkovine v plazmi.

Podobne izsledke so opazili pri bolnikih s CRVO v študiji GALILEO, bolnikih z DME v študiji VIVID^{DME} in bolnikih z miopično CNV v študiji MYRROR.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih opazili samo pri sistemskih izpostavljenostih, ki so močno presegale največjo izpostavljenost pri ljudeh po intravitrealni aplikaciji izbranega kliničnega odmerka, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri opicah, ki so jih zdravili z afliberceptom intravitrealno, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so presegale največjo izpostavljenost pri ljudeh, opazili erozijo in razjede respiratornega epitelijskega nosne školjke. Sistemska izpostavljenost za prosti aflibercept glede na C_{max} in AUC je bila približno 200-krat oziroma 700-krat večja v primerjavi z ustreznimi vrednostmi, ki so jih opazili pri ljudeh, po intravitrealnem odmerku 2 mg. Glede na NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) je bila sistemska izpostavljenost pri opicah pri odmerku 0,5 mg/oko 42-krat večja glede na C_{max} oziroma 56-krat večja glede na AUC.

Študij za ugotavljanje mutagenega ali kancerogenega potenciala aflibercepta niso izvedli.

Učinek aflibercepta na intrauterini razvoj se je pokazal v študiji razvoja zarodka/ploda pri brejih kunčjih samicah po intravenski (3 do 60 mg/kg) in po subkutani uporabi (0,1 do 1 mg/kg). Za mater je bil odmerek brez vidnega neželenega učinka (NOAEL) 3 mg/kg oziroma 1 mg/kg. Odmerka brez vidnega neželenega učinka na razvoj niso določili. Pri odmerku 0,1 mg/kg je bila sistemska izpostavljenost prostemu afliberceptu glede na C_{max} približno 17-krat oziroma glede na kumulativni AUC približno 10-krat večja v primerjavi z ustreznimi vrednostmi, ki so jih opazili pri ljudeh po intravitrealnem odmerku 2 mg.

Učinke na sposobnost razmnoževanja pri moških in ženskah so ocenili kot del 6-mesečne študije pri opicah, ki so jim intravensko aplicirali aflibercept v odmerkih od 3 do 30 mg/kg. Pri vseh odmerkih so opazili izostanek ali neredno menstruacijo, povezano s spremembo vrednosti ženskih spolnih hormonov, in spremenjeno morfologijo in gibljivost spermijev. Sistemska izpostavljenost za prosti aflibercept, ki so jo opazili pri intravenskem odmerku 3 mg/kg, je bila glede na C_{max} približno 4900-krat oziroma glede na AUC približno 1500-krat večja kot izpostavljenost, ki so jo opazili pri ljudeh po intravitrealnem odmerku 2 mg. Vse spremembe so bile reverzibilne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20 (E 432)
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (za uravnavanje pH)
dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za uravnavanje pH)
natrijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zaprto vialo se lahko shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur. Po odprtju vial je treba upoštevati aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Raztopina v viali (steklo tipa I) z zamaškom (elastomerna guma) in filtrirno iglo 18 G. Ena viala vsebuje vsaj 0,1 ml izvlečnega volumna. Velikost pakiranja: 1 viala + 1 filtrirna igla

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Viala je samo za enkratno uporabo v enem očesu.

Viala vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočen odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati, če so prisotni tuji delci in/ali ima spremenjeno barvo ali je kakor koli fizikalno spremenjena. Če opazite kar koli od naštetega, je treba zdravilo zavreči.

Filtrirna igla

Filtrirna igla Blunt Filter (Fill) Needle, ni primerna za injiciranje v kožo.

Filtrirne igle Blunt Filter (Fill) Needle se ne sme sterilizirati v avtoklavu.

Filtrirna igla ni pirogena. Ne uporabljajte je, če je ovojna posamezne filtrirne igle poškodovana.

Uporabljeno filtrirno iglo Blunt Filter (Fill) Needle odvrzite v zbiralnik za ostre predmete.

Opozorilo: Ponovna uporaba filtrirne igle lahko povzroči okužbo ali druge bolezni/poškodbe.

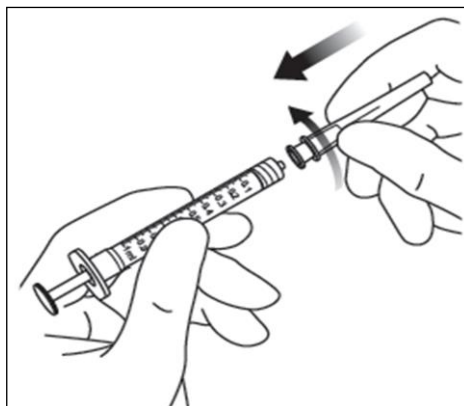
Za intravitrealno injekcijo je treba uporabiti injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm.

Navodilo za uporabo vial

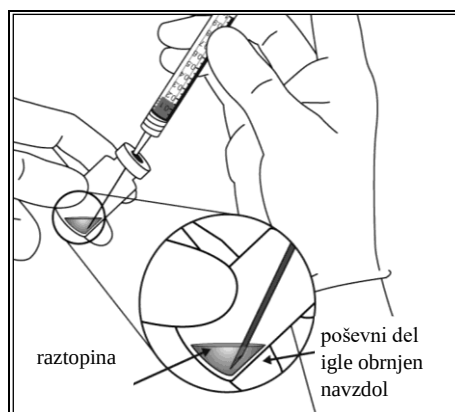
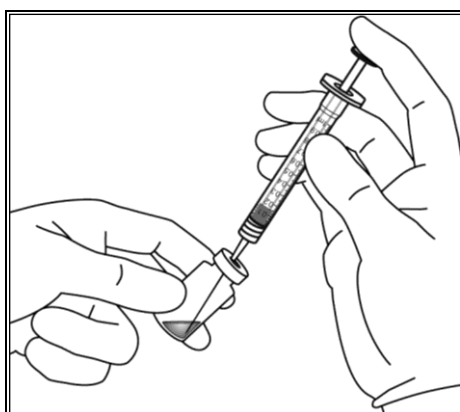
1. Odstranite plastično zaporko in razkužite zunanji del gumijastega zamaška vial.



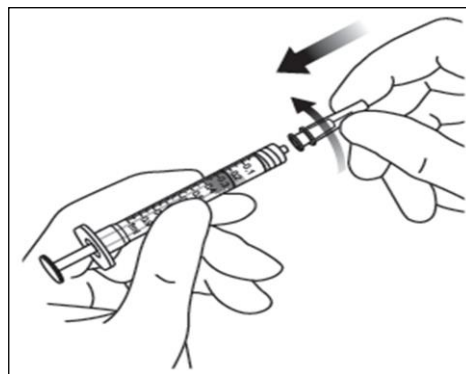
2. Pritrdite 5-mikronsko filtrirno iglo 18 G, priloženo v škatli, na sterilno 1-ml Luer Lock brizgo.



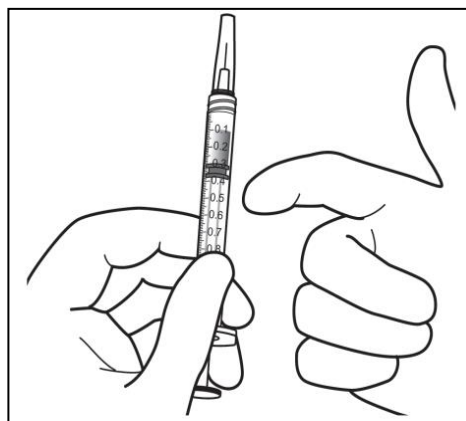
3. Filtrirno iglo potisnite v sredino zamaška viala, dokler ni cela igla v viali in se konica dotakne dna ali spodnjega roba viala.
4. Aseptično izvlecite celotno vsebino zdravila Eylea iz viala v brizgo. Držite vialo navpično, rahlo nagnjeno, da vsebino lažje izvlečete. Da preprečite vnos zraka, zagotovite, da je poševni del filtrirne igle potopljen v tekočino. Med izvlekom vsebine naj bo viala nagnjena tako, da je poševni del filtrirne igle še naprej potopljen v tekočino.



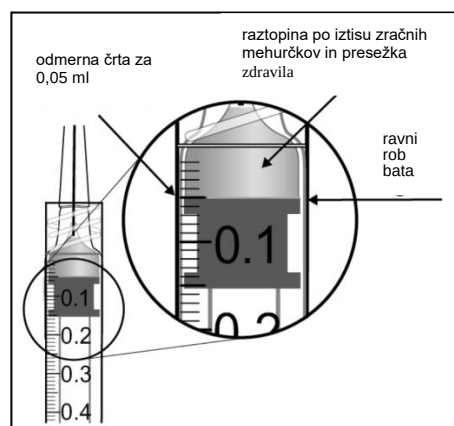
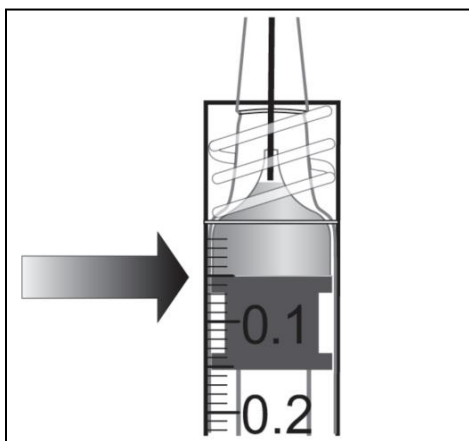
5. Prepričajte se, da je med praznjenjem viala bat potegnjen dovolj nazaj, da filtrirno iglo povsem izpraznite.
6. Filtrirno iglo odstranite in jo pravilno zavržite.
Opozorilo: Filtrirne igle ne uporabite za intravitrealno injiciranje.
7. Upošteвайте aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom. Injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm močno privijte na Luer Lock konico brizge.



8. Brizgo držite z iglo navpično navzgor, in preverite, če so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh brizge.



9. Odstranite vse mehurčke in iztisnite presežni volumen zdravila s počasnim pritiskanjem na bat, dokler se ravni rob bata ne poravna s črto na brizgi, ki označuje 0,05 ml.



10. Viala je samo za enkratno uporabo. Če se raztopino iz ene viala uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/797/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 13. julij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 114,3 mg aflibercepta*.

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 30,1 mg aflibercepta v 0,263 ml raztopine. To zadostuje za aplikacijo enega odmerka po 0,07 ml, ki vsebuje 8 mg aflibercepta.

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 21 mg aflibercepta v 0,184 ml raztopine. To zadostuje za aplikacijo enega odmerka po 0,07 ml, ki vsebuje 8 mg aflibercepta.

* Aflibercept je fuzijski protein, sestavljen iz delov ekstracelularnih domen receptorjev 1 in 2 humanega žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor), vezanega na Fc del humanega IgG1. Aflibercept je pridobljen z rekombinantno DNK tehnologijo v K1 celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,3 mg polisorbata 20 (E 432).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do bledorumena, izoosmotska raztopina z vrednostjo pH 5,8

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Eylea je indicirano pri odraslih za zdravljenje

- neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (nAMD - neovascular Age-related Macular Degeneration) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME - Diabetic Macular Oedema) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapora veje mrežnične vene, zapora centralne mrežnične vene ali zapora hemicentralne veje mrežnične vene (RVO - Retinal Vein Occlusion)) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Eylea sme aplicirati samo usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij.

Odmerjanje

nAMD in DME

Priporočeni odmerek je 8 mg aflibercepta, kar ustreza 0,07 ml raztopine. Odmerjanje je enako za indikaciji nAMD in DME. Za odmerek 8 mg je treba uporabiti zdravilo Eylea 114,3 mg/ml.

Bolnikom, ki začnajo zdravljenje, se da 1 injekcijo zdravila Eylea na mesec, 3 zaporedne mesece. Zdravnik glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege presodi, ali se lahko intervali med injekcijami nato podaljšajo na največ vsake 4 mesece. Nato se intervale med posameznimi odmerki lahko dodatno podaljša na največ 6 mesecev, na primer z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, da se ohrani stabilna ostrina vida in/ali anatomski izgled rumene pege (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom Eylea 40 mg/ml ali drugimi zaviralci VEGF in preidejo na zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml, se lahko režim zdravljenja razlikuje od tistega, ki se uporablja pri bolnikih, ki se še niso zdravili. Intervale zdravljenja je treba določiti glede na ostrino vida in/ali anatomski izgled rumene pege (glejte poglavje 5.1).

- Pri bolnikih s stabilno ostrino vida in/ali anatomskim izgledom rumene pege se lahko ohranijo intervali predhodnih zdravljenj ali pa se ti podaljšajo po prvi injekciji zdravila Eylea 114,3 mg/ml, npr. z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«.
- Pri bolnikih, pri katerih ostrina vida in/ali anatomski izgled rumene pege nista optimalna, se lahko zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml začne z 1 injekcijo na mesec do 3 zaporedne mesece, ki mu sledi prilagoditev intervalov med injekcijami npr. z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«.

Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege stanje poslabša, je treba po presoji zdravnika interval zdravljenja ustrezno skrajšati. Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši kot 1 mesec.

Če glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege bolnik nima koristi od nadaljevanja zdravljenja, je treba z zdravljenjem z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml prenehati.

V študijah PULSAR (nAMD) in PHOTON (DME) zdravila Eylea v odmerku 8 mg enkrat na mesec niso preučevali več kot tri zaporedne mesece. Podatki, ki so na voljo, podpirajo dajanje več kot 3 zaporednih mesečnih odmerkov pri nekaterih bolnikih, vendar so podatki omejeni.

Pogostnost kontrolnih obiskov mora biti določena glede na stanje bolnika in po presoji zdravnika. Za dogodke, zaradi katerih je treba z zdravljenjem prenehati, glejte poglavje 4.4.

RVO

Priporočeni odmerek je 8 mg aflibercepta, kar ustreza 0,07 ml raztopine. Za odmerek 8 mg je treba uporabiti zdravilo Eylea 114,3 mg/ml.

Bolnikom, ki začnajo zdravljenje, se da 1 injekcijo zdravila Eylea na mesec, 3 zaporedne mesece. Zdravnik lahko glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege intervale med injekcijami podaljša (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom Eylea 40 mg/ml ali drugimi zaviralci VEGF in preidejo na zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml, se lahko režim zdravljenja razlikuje od tistega, ki se uporablja pri bolnikih, ki se še niso zdravili. Intervale zdravljenja je treba določiti glede na ostrino vida in/ali anatomski izgled rumene pege (glejte poglavje 5.1).

- Pri bolnikih s stabilno ostrino vida in anatomskim izgledom rumene pege se lahko ohranijo intervali predhodnih zdravljenj ali pa se ti podaljšajo po prvi injekciji zdravila Eylea 114,3 mg/ml, npr. z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«.
- Pri bolnikih, pri katerih ostrina vida in/ali anatomski izgled rumene pege nista optimalna, se lahko zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml začne z 1 injekcijo na mesec do 3 zaporedne mesece, ki mu sledi prilagoditev intervalov med injekcijami npr. z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«.

Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege stanje poslabša, je treba po presoji zdravnika interval zdravljenja ustrezno skrajšati (glejte poglavje 5.1). Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši kot 1 mesec.

Če glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege bolnik nima koristi od nadaljevanja zdravljenja, je treba z zdravljenjem z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml prenehati.

Pogostnost kontrolnih obiskov mora biti določena glede na stanje bolnika in po presoji zdravnika. Za dogodke, zaradi katerih je treba z zdravljenjem prenehati, glejte poglavje 4.4.

Posebne populacije

Okvara ledvic ali jeter

Specifičnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso izvedli.

Glede na razpoložljive podatke odmerka zdravila Eylea pri teh bolnikih ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Glede na razpoložljive podatke odmerka zdravila Eylea pri teh bolnikih ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea 114,3 mg/ml pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Zdravilo Eylea 114,3 mg/ml ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije nAMD, DME in RVO.

Način uporabe

Zdravilo Eylea je samo za intravitrealno injiciranje.

Intravitrealne injekcije mora v skladu s strokovnimi standardi in veljavnimi smernicami aplicirati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij. Potrebno je zagotoviti ustrezno anestezijo in aseptične pogoje, vključno z uporabo lokalnega mikrobiocida širokega spektra (npr. nanos povidon joda na kožo okoli očesa, veko in površino očesa). Priporoča se kirurška dezinfekcija rok, uporaba sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega inštrumenta).

Injekcijsko iglo je treba zabosti v zrklo 3,5 do 4,0 mm za limbusom v vitrealno votlino. Pri tem se je treba izogibati horizontalnemu meridianu in iglo usmeriti naravnost v sredino zrkla. Nato se v vitrealno votlino injicira 0,07 ml raztopine. Naslednje odmerke je treba injicirati na različna mesta beločnice.

Takoj po intravitrealni injekciji je treba preveriti intraokularni tlak. To je možno z ugotavljanjem perfuzije glave vidnega živca ali s tonometrijo. Vedno naj bo na voljo sterilna oprema, če bi bila potrebna paracenteza.

Bolnike je treba poučiti, da po intravitrealni injekciji takoj poročajo o vseh simptomih, ki bi lahko kazali na endoftalmitis (npr. bolečina v očesu, pordelost očesa, fotofobija, zamegljen vid).

Eno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo se sme uporabiti za zdravljenje samo enega očesa. Po injiciranju neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za navodila glede rokovanja z zdravilom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- okužba očesa ali periokularna okužba
- aktivno hudo vnetje v očesu

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije, povezane z intravitrealnimi injekcijami

Intravitrealne injekcije, tudi tiste z zdravilom Eylea, so povezovali z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, odstopom mrežnice, raztrganinami mrežnice in travmatsko katarakto (glejte poglavje 4.8). Pri uporabi zdravila Eylea je treba vedno upoštevati ustrezne aseptične tehnike injiciranja. Bolnike je treba poučiti, da takoj poročajo o katerem koli simptomu, ki bi lahko kazal na endoftalmitis ali katerega koli od zgoraj navedenih dogodkov, in jih ustrezno obravnavati.

Povišan intraokularni tlak

Prehodna povišanja intraokularnega tlaka so opažali v 60 minutah po intravitrealni injekciji, tudi po injiciranju zdravila Eylea (glejte poglavje 4.8). Zato je treba ustrezno spremljati intraokularni tlak in perfuzijo glave vidnega živca in ustrezno ukrepati. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z neustrezno zdravljenim glavkomom (zdravila Eylea ne injicirajte, če je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg).

Imunogenost

Ker je aflibercept terapevtski protein, obstaja možnost za imunogenost aflibercepta (glejte poglavje 5.1). Bolnike je treba poučiti, da poročajo o vseh znakih in simptomih vnetja v očesu npr. bolečini, fotofobiji ali pordelosti, ki bi lahko bili klinični znaki preobčutljivosti.

Sistemske učinki

Po intravitrealnih injekcijah zaviralcev VEGF so poročali o sistemskih neželenih učinkih, tudi krvavitvah izven očesa in arterijskih tromboemboličnih dogodkih; teoretično obstaja tveganje, da je to povezano z zaviranjem VEGF (glejte poglavje 4.8). Podatki o varnosti zdravljenja bolnikov z nAMD, DME in RVO z anamnezo možganske kapi, prehodnih ishemičnih napadov ali miokardnega infarkta v zadnjih 6 mesecih, so omejeni. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost.

Zdravljenje obeh oči

Varnosti in učinkovitosti sočasnega zdravljenja obeh oči z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml na eno oko niso preučevali (glejte poglavje 5.1). Če poteka zdravljenje istočasno na obeh očesih, to lahko privede do povečane sistemske izpostavljenosti, ki lahko poveča tveganje za sistemske neželene učinke.

Sočasna uporaba drugih zaviralcev VEGF

Na voljo so omejeni podatki glede sočasne uporabe zdravila Eylea z drugimi zaviralci VEGF (sistemski ali okularni).

Prenehanje zdravljenja

Z zdravljenjem je treba prenehati v naslednjih primerih:

- zmanjšana najboljša korigirana ostrina vida (BCVA – best corrected visual acuity) ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjo oceno ostrine vida,
- regmatogeni odstop mrežnice ali foramen makule III. ali IV. stopnje,
- raztrganje mrežnice,
- krvavitev pod mrežnico, tudi v vidni jamici (fovea centralis), ali če je velikost krvavitve ≥ 50 % celotne lezije,
- izvedena ali načrtovana intraokularna operacija v predhodnih ali naslednjih 28 dneh.

Zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice

Dejavniki tveganja za zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice pri zdravljenju nAMD z zaviralci VEGF sta obsežen in/ali visok odstop pigmentnega epitelija mrežnice. Pri uvajanju aflibercepta je pri bolnikih s prisotnima navedenima dejavnikoma tveganja za zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice potrebna previdnost.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnji intravitrealni injekciji zdravila Eylea 114,3 mg/ml uporabljati zanesljivo kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Populacije, za katere je na voljo malo podatkov

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov s sladkorno boleznijo, pri katerih je HbA1c nad 12 %, ali s proliferativno diabetično retinopatijo z zdravilom Eylea, so omejene.

Zdravila Eylea niso preučevali pri bolnikih z aktivno sistemsko okužbo ali pri bolnikih s sočasnimi očesnimi boleznimi, kot sta odstop mrežnice ali makularna luknja. Izkušenj z zdravljenjem bolnikov s sladkorno boleznijo in neurejeno hipertenzijo z zdravilom Eylea ni. Zdravnik, ki zdravi take bolnike, mora upoštevati, da ni na voljo dovolj podatkov.

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 0,021 mg polisorbata 20 v 0,07 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnji intravitrealni injekciji zdravila Eylea 114,3 mg/ml uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi aflibercepta pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Eylea 114,3 mg/ml se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če možne koristi pretehtajo možna tveganja za plod.

Dojenje

Glede na zelo omejene podatke o uporabi pri ljudeh se aflibercept lahko v majhnih količinah izloča v materino mleko. Aflibercept je velika beljakovinska molekula in pričakovana količina zdravila, ki naj bi jo absorbiral otrok, naj bi bila minimalna. Učinek aflibercepta na dojene novorojenčke/otroke ni znan.

Kot previdnostni ukrep dojenje med uporabo zdravila Eylea 114,3 mg/ml ni priporočljivo.

Plodnost

Podatkov glede plodnosti pri ljudeh ni. Izsledki študij na živalih, pri katerih je bila sistemska izpostavljenost velika, kažejo, da ima lahko aflibercept škodljiv vpliv na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi začasnih motenj vida, povezanih z injekcijo ali preiskavo oči, imajo injekcije zdravila Eylea blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se jim vid dovolj ne izboljša.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Resni neželeni učinki so bili katarakta (7,1 %), povišan intraokularni tlak (3,8 %), retinalna krvavitev (2,8 %), krvavitev v steklovino (1,1 %), subkapsularna katarakta (0,6 %), raztrganje mrežnice (0,5 %), nuklearna katarakta (0,4 %) in odstop mrežnice (0,4 %).

Najpogostejše opaženi neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml so bili katarakta (7,1 %), zmanjšana ostrina vida (4,3 %), krvavitev pod očesno veznico (4,0 %), povišan intraokularni tlak (3,8 %), odstop steklovine (3,5 %), motnjave v steklovini (3,2 %) in retinalna krvavitev (2,8 %).

Varnostni profil, ki so ga opazili v 4 kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml (N = 1808) in zdravilom Eylea 40 mg/ml (N = 857), ter pri bolnikih z nAMD, DME in RVO, je bil podoben.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V 4 kliničnih študijah II./III. faze (CANDELA, PULSAR, PHOTON, QUASAR) je bilo v populacijo za oceno varnosti zdravila vključenih skupaj 1808 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml do 96 tednov.

Spodaj opisani podatki o varnosti vključujejo vse neželene učinke, ki so zelo verjetno povezani s postopkom injiciranja ali zdravilom.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Vsi neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem pri bolnikih z nAMD, DME ali RVO, zdravljenih z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml, v študijah II./III. faze ali v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost*
Očesne bolezni	pogosti	katarakta, povišanje intraokularnega tlaka, motnjave v steklovini, odstop steklovine, krvavitev v steklovino, retinalna krvavitev, zmanjšana ostrina vida, bolečina v očesu, krvavitev pod očesno veznico, pikčasti keratitis, abrazija roženice
	občasni	odstop mrežnice, raztrganine mrežnice, zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice, odstop pigmentnega epitelija mrežnice, uveitis, iritis, iridociklitis, vitritis, kortikalna katarakta, nuklearna katarakta, subkapsularna katarakta, erozija roženice, zamegljen vid, bolečina na mestu injiciranja, občutek tujka v očesu, močnejše solzenje, krvavitev na mestu injiciranja, hiperemija veznice, motnjave leče, edem veke, očesna hiperemija, draženje na mestu injiciranja, degeneracija mrežnice, edem roženice
	redki	slepota, endoftalmitis, draženje veke
	neznana	skleritis**

* Poročila o preobčutljivostnih reakcijah vključujejo osip, pruritus in urtikarijo.

**poročila iz obdobja trženja

Naslednje neželene učinke zdravila Eylea 40 mg/ml je mogoče pričakovati tudi pri zdravilu Eylea 114,3 mg/ml: nenormalen občutek v očesu, poškodba roženičnega epitelija, motnjave v sprednjem prekatu, travmatska katarakta, hipopion, hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani s skupino zdravil

Arterijski trombembolični dogodki so neželeni učinki, ki so morda povezani s sistemskim zaviranjem VEGF. Teoretično obstaja tveganje za arterijske trombembolične dogodke, tudi možgansko kap in miokardni infarkt, po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF. V kliničnih študijah z afliberceptom pri bolnikih z nAMD, DME in RVO so opazili nizko stopnjo incidence arterijskih trombemboličnih dogodkov. Pri indikacijah niso opazili razlik med skupinami, zdravljenimi z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml, in primerjalno skupino, zdravljeno z zdravilom Eylea 40 mg/ml.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Prekomerno odmerjanje z injiciranjem večje količine raztopine lahko poviša intraokularni tlak. V primeru prevelikega odmerjanja je treba spremljati intraokularni tlak in uvesti ustrezno zdravljenje, če lečeči zdravnik oceni, da je potrebno (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni/učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA05

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein, sestavljen iz delov ekstracelularnih domen receptorjev 1 in 2 humanega VEGF, vezanega na Fc del humanega IgG1.

Aflibercept je pridobljen z rekombinantno DNK tehnologijo v K1 celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Mehanizem delovanja

Žilni endotelijski rastni dejavnik-A (VEGF-A) in placentni rastni dejavnik (PlGF) spadata v skupino VEGF angiogenih dejavnikov, ki lahko delujejo kot močni dejavniki mitogene, kemotaktične in žilne prepustnosti za endotelijske celice. VEGF deluje preko dveh tirozinkinaznih receptorjev, VEGFR-1 in VEGFR-2, ki sta prisotna na površini endotelijskih celic. PlGF se veže samo na VEGFR-1, ki je prisoten tudi na površini levkocitov. Prekomerna aktivacija teh receptorjev z VEGF-A lahko povzroči patološko neovaskularizacijo in prekomerno žilno prepustnost. PlGF lahko neodvisno od VEGF-A deluje na aktivacijo VEGFR-1, s čimer spodbudi vnetni odziv v mrežnici, znano pa je tudi, da poslabša patološka stanja, kot so nAMD, diabetična retinopatija (DR), DME in okluzija retinalne vene.

Farmakodinamični učinki

Aflibercept deluje kot topen vabni receptor, ki veže VEGF-A in PlGF z večjo afiniteto kot njihovi naravni receptorji, zato lahko zavira vezavo in aktivacijo sorodnih receptorjev VEGF.

Glede na izsledke študij na živalih aflibercept lahko preprečuje patološko neovaskularizacijo in vaskularno prepustnost pri številnih različnih modelih očesnih bolezni.

nAMD

Za nAMD je značilna patološka horoidalna neovaskularizacija (CNV - choroidal neovascularisation). Iztekanje krvi in tekočin iz CNV lahko povzroči edem mrežnice in/ali sub-/intraretinalno krvavitev ter posledično izgubo ostrine vida.

Farmakodinamični učinek aflibercepta 114,3 mg/ml, danega vsakih 12 (8Q12) in vsakih 16 (8Q16) tednov, je opisan v primerjavi z afliberceptom 40 mg/ml, danega vsakih 8 tednov (2Q8) za indikacijo nAMD. Ti učinki se kažejo kot sprememba velikosti horoidalne neovaskularizacije (CNV) od izhodiščnih vrednosti do 12. tedna; sprememba velikosti celokupne lezije od izhodiščnih vrednosti do 48., 60. in 96. tedna; in sprememba centralne debeline mrežnice (CRT - central retinal thickness) od izhodiščnih vrednosti.

Združeni podatki za skupini bolnikov, zdravljenih z 8Q12 ali 8Q16, so bila zmanjšanja velikosti CNV (povprečna vrednost LS glede na mešani model za ponavljajoče se meritve [MMRM – mixed model for repeated measurements]) v 12. tednu $-1,63 \text{ mm}^2$, v primerjavi z $-1,17 \text{ mm}^2$ pri bolnikih, zdravljenih z 2Q8.

Farmakodinamični učinki so se na splošno ohranili do 156. tedna.

Preglednica 2: Farmakodinamični parametri (celotna analiza) v študiji PULSAR

Izidi učinkovitosti	Teden	Zdravilo Eylea 8Q12 (N = 335)	Zdravilo Eylea 8Q16 (N = 338)	Zdravilo Eylea 2Q8 (N = 336)
Sprememba celotne površine lezije glede na izhodiščne vrednosti [mm²]				
Povprečna vrednost LS ^A	12	-0,55		-0,30
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		-0,55 (-1,04, -0,06)	-0,44 (-0,94, -0,06)	
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^A Povprečna vrednost LS, IZ in vrednost p glede na MMRM z izhodišnimi vrednostmi kot sospremenljivka, skupina zdravljenja kot dejavnik, obisk in stratifikacija spremenljivk, uporabljenimi za randomizacijo (geografska regija, kategorična izhodiščna vrednost BCVA) kot fiksna dejavnika in pogoj za interakcijo med izhodiščno vrednostjo in obiskom ter za interakcijo med zdravljenjem in obiskom.

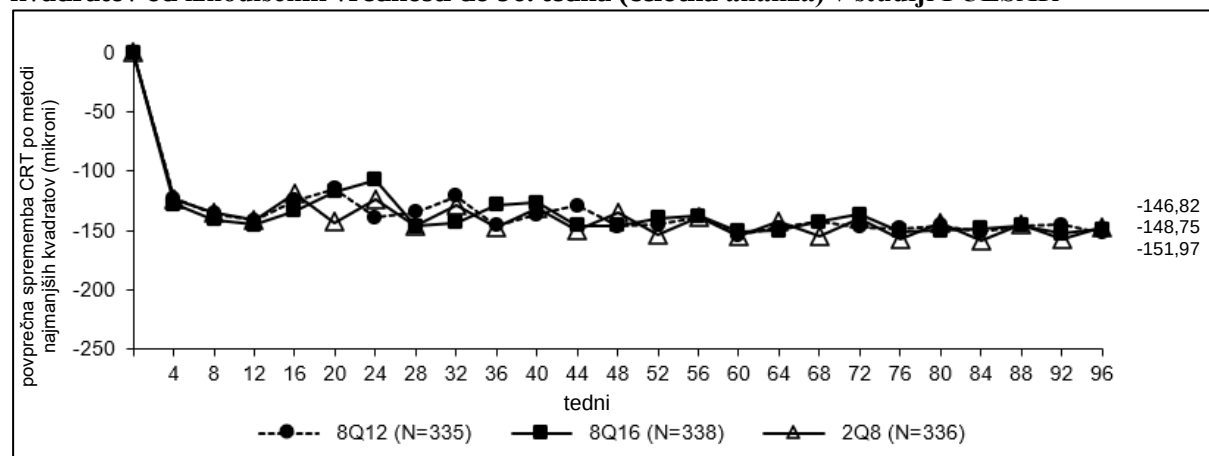
^B Absolutna razlika je vrednost za skupino Eylea 8Q12 oziroma 8Q16 minus vrednost za skupino 2Q8.

IZ interval zaupanja

LS najmanjši kvadrat (least square)

SD standardna deviacija

SE standardna napaka (standard error)

Slika 1: Povprečna sprememba centralne debeline mrežnice (CRT) po metodi najmanjših kvadratov od izhodiščnih vrednosti do 96. tedna (celotna analiza) v študiji PULSAR

DME

Za diabetični makularni edem sta značilna povečana žilna prepustnost in poškodbe mrežničnih kapilar, kar lahko povzroči izgubo ostrine vida.

Farmakodinamični učinek aflibercepta 114,3 mg/ml, danega vsakih 12 (8Q12) in vsakih 16 (8Q16) tednov, je opisan v primerjavi z afliberceptom 40 mg/ml, danega vsakih 8 tednov (2Q8) za indikacijo DME. Ti učinki se kažejo kot sprememba področja prepuščanja glede na izhodiščne vrednosti do 48., 60. in 96. tedna.

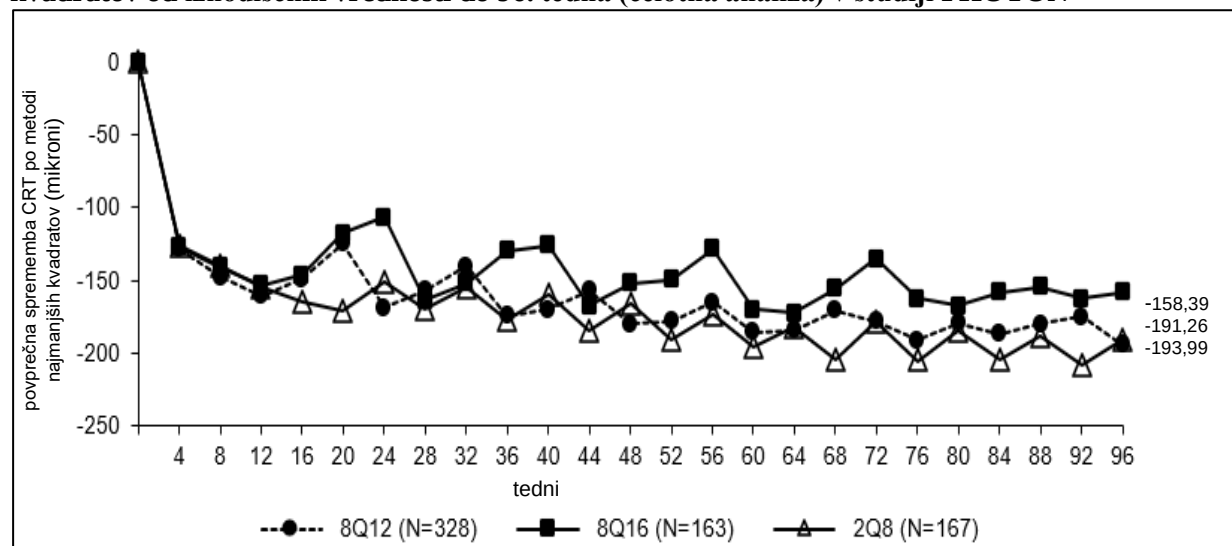
Farmakodinamični učinki so se na splošno ohranili do 156. tedna.

Preglednica 3: Farmakodinamični parametri (celotna analiza) v študiji PHOTON

Izidi učinkovitosti	Teden	Zdravilo Eylea 8Q12 (N = 328)	Zdravilo Eylea 8Q16 (N = 163)	Zdravilo Eylea 2Q8 (N = 167)
Sprememba področja prepuščanja^A glede na izhodiščne vrednosti [mm²]				
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	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 glede na meritve fluoresceinske angiografije

SD standardna deviacija

Slika 2: Povprečna sprememba centralne debeline mrežnice (CRT) po metodi najmanjših kvadratov od izhodiščnih vrednosti do 96. tedna (celotna analiza) v študiji PHOTON

Imunogenost

Po odmerjanju zdravila Eylea 114,3 mg/ml v obdobju do 96 tednov zdravljenja so pri 2,5 % do 4,4 % bolnikov zdravljenih za indikaciji DME in nAMD zaznali protitelesa proti zdravilu Eylea 114,3 mg/ml. Dokazov o vplivu protiteles proti zdravilu na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost niso opazili.

RVO

Pri RVO se pojavi ishemija mrežnice in spodbuja sproščanje VEGF, ki nato destabilizira tesne stike med endotelijskimi celicami in spodbuja njihovo proliferacijo. Povečano sproščanje VEGF je povezano z razpadanjem krvno-mrežnične pregrade, ta povečana prepustnost žil pa povzroči edem mrežnice, spodbuja rast endotelijskih celic ter neovaskularizacijo.

Preglednica 4: Farmakodinamični parametri (celotna analiza) v študiji QUASAR

Izidi učinkovitosti	Teden	Zdravilo Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Zdravilo Eylea 2Q4 (N = 301)
Sprememba CRT glede na izhodiščne vrednosti [mikroni]			
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	36	-365,9 (239,9)	-397,3 (257,7)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		-370,9 (3,1)	-370,8 (3,9)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		-0,1 (-10,0; 9,8)	
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	64	-355,5 (239,5)	-373,0 (252,1)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		-361,1 (4,3)	-353,7 (5,2)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		-7,4 (-20,7; 5,9)	

^A Povprečna vrednost LS, IZ in vrednost p glede na MMRM, pri čemer izmerjena vrednost CRT ob izhodišču velja kot sospremenljivka, skupina zdravljenja kot dejavnik, obisk in stratifikacija

spremenljivk, uporabljenimi za randomizacijo (geografska regija, kategorična izhodiščna vrednost BCVA in tip RVO) kot fiksni dejavniki in pogoj za interakcijo med izhodiščno vrednostjo CRT in obiskom ter za interakcijo med zdravljenjem in obiskom.

^B Absolutna razlika je vrednost za skupino Eylea 8Q8/3 minus vrednost za skupino 2Q4.

IZ: interval zaupanja

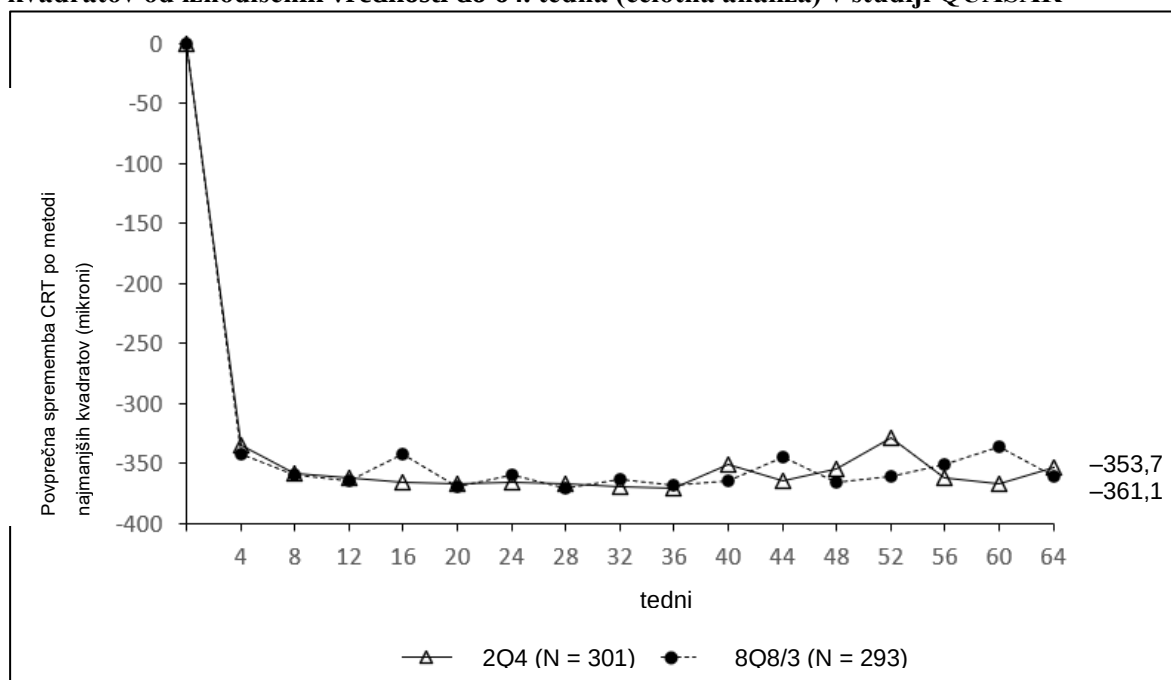
CRT: centralna debelina mrežnice (central retinal thickness)

LS: najmanjši kvadrat (least square)

SD: standardna deviacija

SE: standardna napaka (standard error)

Slika 3: Povprečna sprememba centralne debeline mrežnice (CRT) po metodi najmanjših kvadratov od izhodiščnih vrednosti do 64. tedna (celotna analiza) v študiji QUASAR



Klinična učinkovitost in varnost

nAMD

Cilji študije

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea 114,3 mg/ml so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji (PULSAR) pri bolnikih z nAMD, ki predhodno niso bili zdravljeni.

Primarni cilj je bil ugotoviti, ali zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml v 12 (8Q12) ali 16 (8Q16) tedenskih intervalih zagotavlja neinferiorno spremembo najboljše korigirane ostrine vida (BCVA - Best Corrected Visual Acuity) v primerjavi z zdravilom Eylea 40 mg/ml vsakih 8 tednov pri bolnikih z nAMD.

Sekundarni cilji so bili ugotoviti učinek zdravila Eylea 114,3 mg/ml v primerjavi z zdravilom Eylea 40 mg/ml na anatomske izgled rumene pege in druge meritve ostrine vida ter oceniti varnost, imunogenost in farmakokinetiko aflibercepta.

Primarni cilj učinkovitosti je bila sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti, merjeno s številom črk po ETDRS (ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study / študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije) v 48. tednu.

Ključni sekundarni cilji so bili sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti do 60. tedna ter delež bolnikov brez intraretinalne tekočine (IRF – intraretinal fluid) in brez subretinalne tekočine (SRF – subretinal fluid) v centralnem podpolju v 16. tednu.

Nadaljnji sekundarni cilji so bili med drugim delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA od izhodiščnih vrednosti do 48. tedna, delež bolnikov, ki so po ETDRS dosegli vsaj 69 črk (enakovredno približno 20/40 po formuli Snellen) v 48. tednu, ter sprememba skupne ocene po vprašalniku National

Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) od izhodiščnih vrednosti do 48. tedna.

V študiji PULSAR so zdravili skupno 1009 bolnikov. Bolnike so v razmerju 1:1:1 razporedili v 1 od 3 vzporednih skupin zdravljenja:

1. zdravilo Eylea 114,3 mg/ml vsakih 12 tednov (8Q12)
2. zdravilo Eylea 114,3 mg/ml vsakih 16 tednov (8Q16)
3. zdravilo Eylea 40 mg/ml vsakih 8 tednov (2Q8)

Vsi bolniki so prejeli 3 začetne injekcije predpisanega odmerka v 4-tedenskih intervalih.

Po protokolu študije je bilo treba intervala 8Q12 in 8Q16 skrajšati, če sta bila izpolnjena oba naslednja kriterija:

1. izguba > 5 črk BCVA glede na vrednost v 12. tednu in
2. povečanje centralne debeline mrežnice (CRT) za > 25 mikronov od 12. tedna ali nova fovealna krvavitev ali nova fovealna neovaskularizacija.

Poleg tega so bili bolniki v skupini 8Q12 in 8Q16, ki so ohranili ali skrajšali svoj interval v 1. letu, od 52. tedna po protokolu študije primerni za podaljšanje intervala (s podaljševanjem po 4 tedne), če so bili izpolnjeni naslednji kriteriji:

1. izguba < 5 črk BCVA glede na vrednost v 12. tednu in
2. odsotnost tekočine v centralnem podpolju na optični koherentni tomografiji (OCT) in
3. odsotnost nove fovealne krvavitve ali fovealne neovaskularizacije.

Pri bolnikih, ki niso izpolnjevali kriterijev za skrajšanje ali podaljšanje intervala, so ohranili interval med injekcijami. Minimalni interval med injekcijami je bil v vseh skupinah 8 tednov.

Bolnike, pri katerih sta bili prizadeti obe očesi, so na drugem očesu zdravili z zdravilom Eylea 40 mg/ml ali drugimi zaviralci VEGF.

Značilnosti bolnikov ob izhodišču

Starost bolnikov je bila od 50 do 96 let, povprečna starost 74,5 leta.

Približno 92 % (309/335) oz. 87 % (295/338) bolnikov, randomiziranih v skupino 8Q12 oz. 8Q16, je bilo starih 65 let ali starejših, približno 51 % (172/335) oz. 51 % (171/338) pa je bilo starih 75 let ali starejših.

Rezultati

Bolniki v skupinah 8Q12, 8Q16 in 2Q8, ki so zaključili 48. teden zdravljenja, so prejeli mediano (povprečno vrednost) 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) oz. 7,0 (6,9) injekcij.

V 48. tednu 8Q12 skupine je 79,4 % bolnikov ohranilo Q12 interval, medtem ko je v 8Q16 skupini 76,6 % bolnikov ohranilo Q16 interval.

Bolniki v skupinah 8Q12, 8Q16 in 2Q8, ki so zaključili 60. teden zdravljenja, so prejeli mediano (povprečno vrednost) 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) oz. 9,0 (8,8) injekcij.

V 60. tednu je bil 43,1 % bolnikom v 8Q12 skupini podaljšan interval zdravljenja na 16 tednov in 38,5 % bolnikom v 8Q16 skupini na 20 tednov.

Bolniki v skupinah 8Q12, 8Q16 in 2Q8, ki so zaključili 96. teden zdravljenja, so prejeli mediano (povprečno vrednost) 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) oz. 13,0 (12,8) injekcij.

V 96. tednu, v združenih podatkih za skupini 8Q12 in 8Q16 je bil pri 71,0 % bolnikov interval zdravljenja $\geq$ 16 tednov, pri 46,8 % bolnikov $\geq$ 20 tednov, in pri 27,8 % bolnikov 24 tednov, medtem ko sta bila ostrina vida in anatomske izgled rumene pege ohranjena.

Zdravljenje z 8Q12 in 8Q16 je bilo dokazano neinferiorno in klinično enakovredno zdravljenju z 2Q8 glede primarnega cilja učinkovitosti 'povprečna sprememba BCVA v 48. tednu' in ključnega sekundarnega cilja učinkovitosti 'povprečna sprememba BCVA v 60. tednu'. Učinek zdravljenja z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml (povprečna sprememba BCVA) se je ohranil do 96. tedna.

Nadalje so dokazali, da je zdravljenje z zdravilom Eylea (združeni podatki za skupini bolnikov, zdravljenih v 8Q12 in 8Q16) superiorno zdravljenju z 2Q8 glede ključnega cilja učinkovitosti 'delež

bolnikov brez intraretinalne tekočine (IRF) in brez subretinalne tekočine (SRF) v centralnem podpolju v 16. tednu' (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti iz študije PULSAR

Izidi učinkovitosti	Tede n	Zdravilo Eylea 8Q12 (N = 335)	Zdravilo Eylea 8Q16 (N = 338)	Zdravilo Eylea 2Q8 (N = 336)
Sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti ^D				
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
Vrednost p (enostranski test neinferiornosti z mejo 4 črke) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
Vrednost p (enostranski test neinferiornosti z mejo 4 črke) ^{A,B}		0,0002	< 0,0001	
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Bolniki brez IRF in brez SRF v centralnem podpolju ^D				
Delež (LOCF)	16	63,3 %		51,6 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		11,7 % (5,3 %, 18,2 %)		
Vrednost p (enostranski test superiornosti) ^{B, C}		0,0002		
Delež (LOCF)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		11,7 % (4,5 %; 18,9 %)	7,5 % (0,1 %; 14,8 %)	
Delež (LOCF)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		0,0 % (-6,6 %; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %; 4,4 %)	
Delež (LOCF)	96	69,6 %	63,6 %	66,5 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		3,0 % (-4,1 %; 10,1 %)	-3,0 % (-10,2 %; 4,2 %)	
Bolniki, ki so dosegli vsaj 69 črk, ocenjeno z ETDRS tablicami (enakovredno približno 20/40 po formuli Snellen) ^D				
Delež (LOCF)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		-0,2 % (-6,6 %; 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %; 4,0 %)	
Delež (LOCF)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		-1,1 % (-7,5 %; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %; 4,1 %)	
Delež (LOCF)	96	53,3 %	53,1 %	56,7 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		-2,7 % (-9,4 %; 4,0 %)	-2,4 % (-9,1 %; 4,2 %)	
Bolniki, ki so pridobili najmanj 15 črk BCVA glede na izhodiščne vrednosti ^D				
Delež (LOCF)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		-1,7 % (-7,8 %; 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %; 5,1 %)	
Delež (LOCF)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		0,1 % (-6,2 %; 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %; 5,5 %)	
Delež (LOCF)	96	22,2 %	22,8 %	24,2 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		-2,4 % (-8,4 %; 3,6 %)	-2,0 % (-8,0 %; 4,1 %)	

Zadnji predvideni interval zdravljenja				
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q12 ^E				
Delež (zbrani podatki za skupini 8Q12 in 8Q16)	96	87,8 %		n.a.
Delež		86,6 %	89,0 %	n.a
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q16 ^E				
Delež (zbrani podatki za skupini 8Q12 in 8Q16)	96	71,0 %		n.a
Delež		63,6 %	78,4 %	n.a
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q20 ^E				
Delež (zbrani podatki za skupini 8Q12 in 8Q16)	96	46,8 %		n.a
Delež		40,5 %	53,1 %	n.a
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q24 ^E				
Delež (zbrani podatki za skupini 8Q12 in 8Q16)	96	27,8 %		n.a
Delež		24,7 %	30,8 %	n.a

A Povprečna vrednost LS, IZ in vrednost p glede na MMRM, pri čemer izmerjena najboljša korigirana ostrina vida (BCVA) ob izhodišču velja kot sopsremenljivka, skupina zdravljenja kot dejavnik, obisk in stratifikacija spremenljivk uporabljenih za randomizacijo (geografska regija, kategorična izhodiščna vrednost BCVA), kot fiksna dejavnika in pogoj za interakcijo med izhodiščno vrednostjo BCVA in obiskom ter za interakcijo med zdravljenjem in obiskom.

B Absolutna razlika je vrednost za skupino Eylea 8Q12 oziroma 8Q16 minus vrednost za skupino 2Q8.

C S pomočjo Mantel-Haenszelovega testa izračunana prilagojena razlika zdravljenja s stratifikacijskimi spremenljivkami, uporabljenimi za randomizacijo (geografska regija, kategorična izhodiščna vrednost BCVA) ter IZ, izračunan z uporabo normalnega približka.

D celotna analiza (FAS – Full Analysis Set)

E analiza varnosti; bolniki se smatrajo kot zaključeni v določenem času

IZ interval zaupanja

LOCF zadnje opazovanje, preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

LS najmanjši kvadrat (least square)

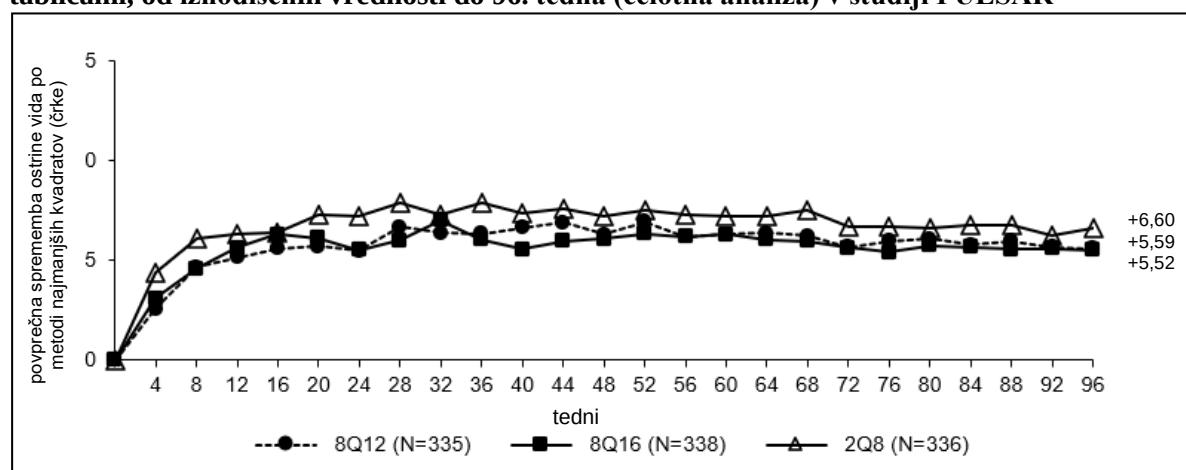
SD standardna deviacija

SE standardna napaka (standard error)

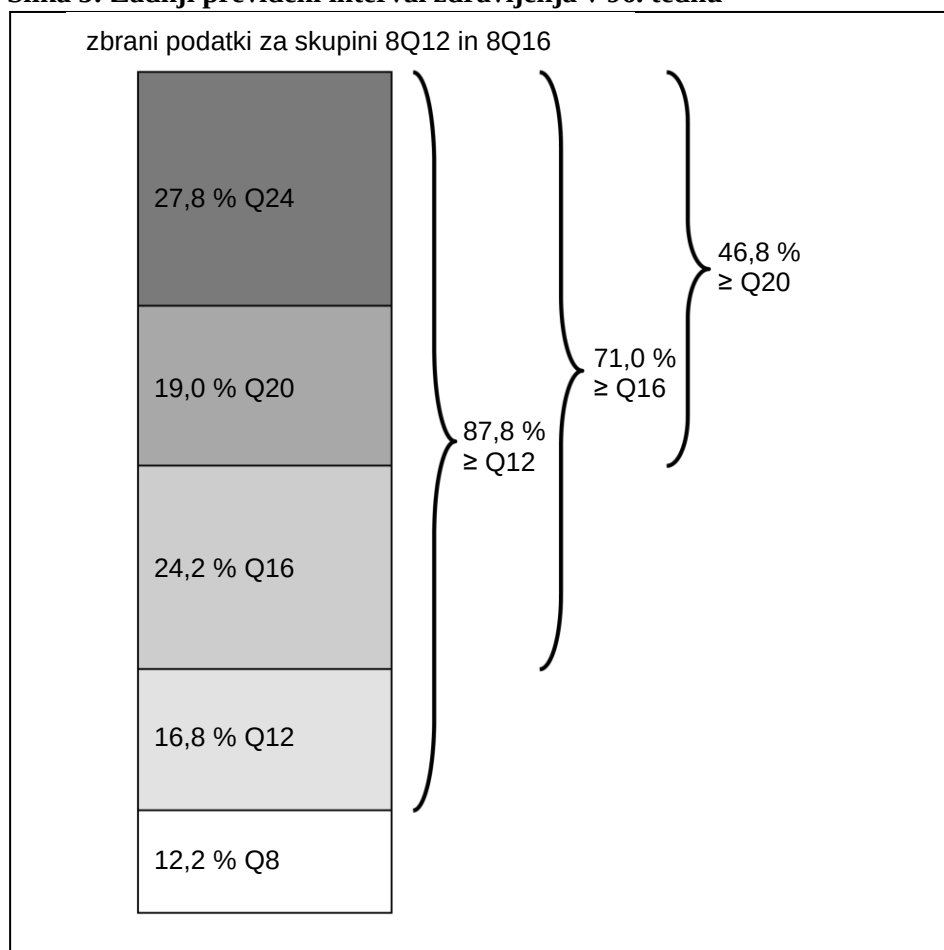
n.a. ni smiselno (not applicable)

Intervali zdravljenja so bili analizirani po vnaprej določenem načinu.

Slika 4: Povprečna sprememba BCVA po metodi najmanjših kvadratov, ocenjena z ETDRS tablicami, od izhodiščnih vrednosti do 96. tedna (celotna analiza) v študiji PULSAR



Slika 5: Zadnji prevideni interval zdravljenja v 96. tednu



Pri vseh odmerkih aflibercepta (8Q12, 8Q16, 2Q8) so dokazali pomembno povečanje glede na izhodiščno stanje pri predhodno določenih sekundarnih ciljnih učinkovitosti po National Eye institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

Med skupinami 8Q12, 8Q16 in 2Q8 niso našli klinično pomembnih razlik v spremembah skupne ocene po vprašalniku NEI VFQ-25 glede na izhodiščne vrednosti do 48. tedna in 96. tedna.

Izsledki glede učinkovitosti v vseh ocenjenih podskupinah glede na starost, spol, geografsko regijo, etnično pripadnost, raso, BCVA ob izhodišču in vrsto lezije so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

Učinkovitost se je na splošno ohranila do 96. tedna.

Rezultati – podaljšana faza študije PULSAR

Po koncu glavne faze študije, v 96. tednu, so bili bolniki lahko vključeni v 60-tedensko, odprto podaljšano fazo. 417 bolnikov, ki so bili najprej razporejeni v skupini 8Q12 in 8Q16, je nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml z ohranjenimi zadnjimi intervali. 208 bolnikov, ki so bili na začetku študije razporejeni v skupino 2Q8, je prešlo na zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml; zdravljenje so začeli z 12-tedenskimi intervali. Po zdravnikovi presoji je bilo mogoče intervale zdravljenja dodatno prilagoditi glede na ostrino vida in/ali anatomske izglede rumene pege.

Pri bolnikih, ki so bili najprej razporejeni v skupini 8Q12 in 8Q16, se je učinek zdravljenja z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml na splošno ohranil v vseh 3 letih (do 156. tedna). Povprečna sprememba BCVA po metodi najmanjših kvadratov od izhodiščnih vrednosti do 156. tedna v združenih skupinah 8Q12 in 8Q16 je bila +3,41 črke, CRT pa -148,05 mikrona.

Pri bolnikih, ki so bili najprej razporejeni v skupino 2Q8, je bil učinek zdravljenja z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml podoben. Povprečna sprememba BCVA po metodi najmanjših kvadratov je bila od izhodiščnih vrednosti do 156. tedna +4,58 črke, CRT pa -145,21 mikrona.

Bolniki v skupinah 8Q12 in 8Q16, ki so zaključili 156. teden zdravljenja, so prejeli mediano (povprečno vrednost) 13,0 (13,5) oziroma 11,0 (12,2) injekcij.

Bolniki, ki so prešli na zdravilo Eylea 114,3 mg/ml in zaključili 156. teden zdravljenja, so prejeli skupno mediano (povprečno vrednost) 18,0 (17,7) injekcij; od tega so dobili 5,0 (4,9) injekcij po prehodu na zdravilo Eylea 114,3 mg/ml v 60 tednih podaljšane faze študije.

Na splošno je bil varnostni profil v podaljšani fazi študije podoben tistemu, ki so ga opazili v glavni fazi študije.

Preglednica 6: Izidi učinkovitosti iz podaljšane faze študije PULSAR (v 156. tednu)

Učinkovitost	nadaljevanje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml 8Q12 (N = 185)	nadaljevanje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml 8Q16 (N = 190)	prehod na zdravilo Eylea 114,3 mg/ml 2Q8 (N = 208)
Sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti (povprečna vrednost LS)	+3,57 črk	+3,23 črk	+4,58 črk
Sprememba CRT od izhodiščnih vrednosti (povprečna vrednost LS)	-148,42 mikronov	-147,54 mikronov	-145,21 mikronov
Zadnji predvideni interval zdravljenja^A			
≥12 tednov	76,2 %	78,4 %	78,5 %
≥16 tednov	53,5 %	62,1 %	42,5 %
≥20 tednov	37,8 %	42,6 %	16,1 %
24 tednov	23,8 %	24,2 %	NA ^B

^A glede na bolnike, ki so zaključili 156. teden zdravljenja

^B ni podatka. Za bolnike, ki so bili najprej randomizirani v 2Q8 ni podatkov zaradi protokola/dolžine študije

DME

Cilji študije

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea 114,3 mg/ml so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji (PHOTON) pri bolnikih z DME.

Primarni cilj je bil ugotoviti, ali zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml v 12- (8Q12) ali 16- (8Q16) tedenskih intervalih zagotavlja neinferiorno spremembo BCVA v primerjavi z zdravilom Eylea 40 mg/ml na vsakih 8 tednov.

Sekundarni cilji so bili ugotoviti učinek zdravila Eylea 114,3 mg/ml v primerjavi z zdravilom Eylea 40 mg/ml na anatomski izgled rumene pege in druge meritve ostrine vida ter oceniti varnost, imunogenost in farmakokinetiko aflibercepta.

Primarni cilj učinkovitosti je bila sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti, ocenjen z ETDRS tablicami (študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije) v 48. tednu.

Eden izmed ključnih sekundarnih ciljev je bila sprememba BCVA v 60. tednu glede na izhodiščne vrednosti.

Nadaljnji sekundarni cilji so bili med drugim delež bolnikov, ki so pridobili najmanj 15 črk BCVA od izhodiščnih vrednosti do 48. tedna, delež bolnikov, ki so dosegli vsaj 69 črk, ocenjeno z ETDRS tablicami (enakovredno približno 20/40 po formuli Snellen) v 48. tednu, ter sprememba skupne ocene po vprašalniku National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) od izhodiščne vrednosti do 48. tedna.

V študiji PHOTON so zdravili skupno 658 bolnikov. Bolnike so v razmerju 2:1:1 razporedili v 1 od 3 vzporednih skupin zdravljenja:

1. zdravilo Eylea 114,3 mg/ml vsakih 12 tednov (8Q12)
2. zdravilo Eylea 114,3 mg/ml vsakih 16 tednov (8Q16)
3. zdravilo Eylea 40 mg/ml vsakih 8 tednov (2Q8)

Bolniki, ki so z zdravljenja z drugimi zaviralci VEGF prešli na zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml, so zadnjo injekcijo predhodnega zdravljenja prejeli vsaj 12 tednov pred začetkom

zdravljenja z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml.

Vsi bolniki v skupinah 8Q12 in 8Q16 so prejeli 3 začetne injekcije in vsi bolniki v skupini 2Q8 so prejeli 5 začetnih injekcij v 4-tedenskih intervalih.

Po protokolu študije je bil interval v skupinah 8Q12 in 8Q16 skrajšan, če sta bila izpolnjena oba naslednja kriterija:

1. izguba > 10 črk BCVA glede na vrednost v 12. tednu v povezavi z vztrajnim DME ali poslabšanjem DME in
2. povečanje CRT > 50 mikronov glede na vrednost v 12. tednu.

Poleg tega so bili bolniki v skupini 8Q12 in 8Q16, ki so ohranili ali skrajšali svoj interval v 1. letu, od 52. tedna po protokolu študije primerni za podaljšanje intervala (s podaljševanjem po 4 tedne), če so bili izpolnjeni naslednji kriteriji:

1. izguba < 5 črk BCVA glede na vrednost v 12. tednu in
2. CRT < 300 mikronov na SD-OCT (ali < 320 mikronov, če je izmerjeno vključno z RPE).

Pri bolnikih, ki niso izpolnjevali kriterijev za skrajšanje ali podaljšanje intervala, so ohranili interval med injekcijami. Minimalni interval med injekcijami je bil v vseh skupinah 8 tednov.

Bolnike, pri katerih sta bili prizadeti obe očesi, so na drugem očesu zdravili z zdravilom Eylea 40 mg/ml.

Značilnosti bolnikov ob izhodišču

Starost bolnikov je bila od 24 do 90 let, s povprečno vrednostjo 62,3 leta.

Približno 44 % (143/328) bolnikov, randomiziranih v skupino 8Q12 oz. 44 % (71/163) bolnikov, randomiziranih v skupino 8Q16, je bilo starih 65 let ali starejših, približno 11 % (36/328) oz. 14 % (14/163) pa je bilo starih 75 let ali starejših.

Delež bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni za DME, je bil uravnotežen med zdravljenimi skupinami (43,6 % v skupini 8Q12, 43,6 % v skupini 8Q16, 44,3 % v skupini 2Q8).

Rezultati

Bolniki v skupinah 8Q12, 8Q16 in 2Q8, ki so zaključili 48. teden, so prejeli mediano (povprečno vrednost) 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) oz. 8,0 (7,9) injekcij.

V 48. tednu 8Q12 skupine je 91 % bolnikov ohranilo Q12 interval, medtem ko je v 8Q16 skupini 89,1 % bolnikov ohranilo Q16 interval.

Bolniki v skupinah 8Q12, 8Q16 in 2Q8, ki so zaključili 60. teden, so prejeli mediano (povprečno vrednost) 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) oz. 10,0 (9,8) injekcij. V 60. tednu je bilo 42,6 % bolnikom v 8Q12 skupini podaljšan interval zdravljenja na 16 tednov, in 34,2 % bolnikov v 8Q16 skupini na 20 tednov. Bolniki v skupinah 8Q12, 8Q16 in 2Q8, ki so zaključili 96. teden, so prejeli mediano (povprečno vrednost) 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) oz. 14,0 (13,8) injekcij.

V 96. tednu, v združenih podatkih za skupini 8Q12 in 8Q16, je bil pri 72,4 % bolnikov interval zdravljenja $\geq$ 16 tednov, pri 44,3 % bolnikov $\geq$ 20 tednov, in pri 26,8 % bolnikov 24 tednov, medtem ko sta bila ostrina vida in anatomske izgled rumene pege ohranjena.

Zdravljenje z zdravilom Eylea (tako v skupini 8Q12 kot tudi 8Q16) je bilo dokazano neinferiorno in klinično enakovredno zdravljenju z 2Q8 glede primarnega cilja učinkovitosti 'povprečna sprememba BCVA v 48. tednu' in ključnega sekundarnega cilja učinkovitosti 'povprečna sprememba BCVA v 60. tednu'. Učinek zdravljenja z zdravilom Eylea 114 mg/ml (povprečna sprememba BCVA) se je ohranil do 96. tedna.

Preglednica 7: Izidi učinkovitosti iz študije PHOTON

Izidi učinkovitosti	Teden	Zdravilo Eylea 8Q12 (N = 328)	Zdravilo Eylea 8Q16 (N = 163)	Zdravilo Eylea 2Q8 (N = 167)
Sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti ^D				
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	

Izidi učinkovitosti	Teden	Zdravilo Eylea 8Q12 (N = 328)	Zdravilo Eylea 8Q16 (N = 163)	Zdravilo Eylea 2Q8 (N = 167)
Vrednost p (enostranski test neinferiornosti z mejo 4 črke) ^{A,B}		< 0,0001	0,0031	
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
Vrednost p (enostranski test neinferiornosti z mejo 4 črke) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Povprečna vrednost LS (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{A,B}		0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
Bolniki ki so dosegli vsaj 69 črk, ocenjeno z ETDRS tablicami (enakovredno približno 20/40 po formuli Snellen) ^D				
Delež (LOCF)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		2,45 % (-6,47 %; 11,36 %)	-0,67 % (-11,16 %; 9,82 %)	
Delež (LOCF)	60	64,7 %	62,0 %	60,6 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		4,34 % (-4,72 %; 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %; 12,17 %)	
Delež (LOCF)	96	66,9 %	61,3 %	63,0 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		4,01 % (-4,99 %; 13,01 %)	-1,51 % (-11,91 %; 8,89 %)	
Bolniki, ki so pridobili najmanj 15 črk BCVA, glede na izhodiščne vrednosti ^D				
Delež (LOCF)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		-4,64 % (-12,30 %; 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %; 1,17 %)	
Delež (LOCF)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		-5,01 % (-13,04 %; 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %; 2,29 %)	
Delež (LOCF)	96	24,5 %	19,6 %	26,1 %
Prilagojena razlika v deležu (95 % IZ) ^{B,C}		-1,88 % (-10,03 %; 6,28 %)	-7,07 % (-15,94 %; 1,80 %)	
Zadnji predvideni intervali zdravljenja				
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q12 ^E				
Delež (zbrani podatki za skupini 8Q12 in 8Q16)	96	92,9 %		n.a.
Delež		91,8 %	95,0 %	n.a.
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q16 ^E				
Delež (zbrani podatki za skupini 8Q12 in 8Q16)	96	72,4 %		n.a
Delež		64,1 %	87,8 %	n.a
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q20 ^E				
Delež (zbrani podatki za skupini 8Q12 in 8Q16)	96	44,3 %		n.a
Delež		43,0 %	46,8 %	n.a
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q24 ^E				
Delež (zbrani podatki za skupini 8Q12 in 8Q16)	96	26,8 %		n.a
Delež		23,8 %	32,4 %	n.a.

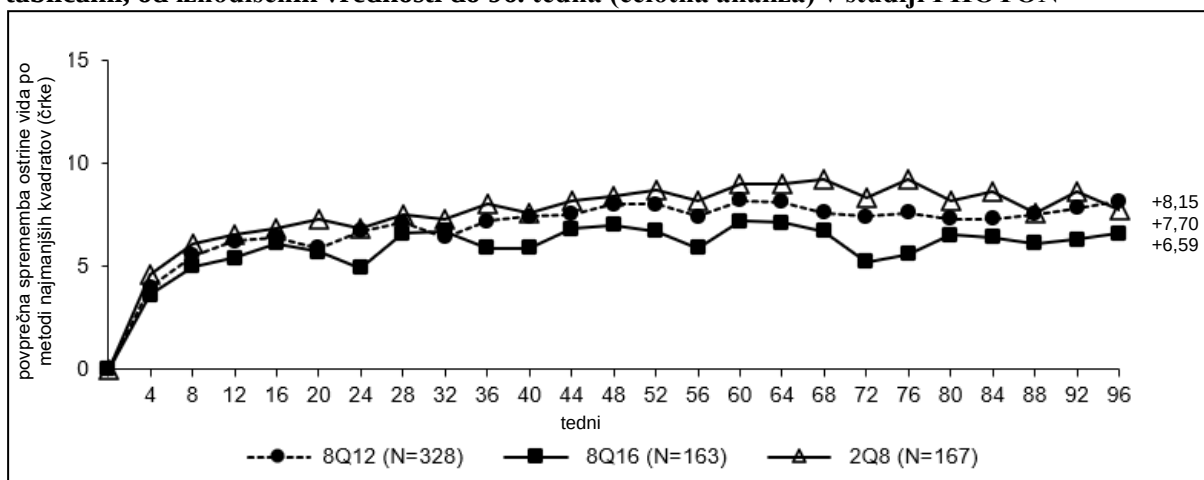
^A Povprečna vrednost LS, IZ in vrednost p glede na MMRM, pri čemer izmerjena najboljša korigirana ostrina vida (BCVA) ob izhodišču velja kot sopsremenljivka, skupina zdravljenja kot dejavnik, obisk in stratifikacija spremenljivk, uporabljenih za randomizacijo (geografska regija, kategorična izhodiščna vrednost BCVA) kot fiksna dejavnika in pogoj za interakcijo med izhodiščno vrednostjo BCVA in obiskom ter za interakcijo med zdravljenjem in obiskom.

^B Absolutna razlika je vrednost za skupino Eylea 8Q12 oziroma 8Q16 minus vrednost za skupino 2Q8.

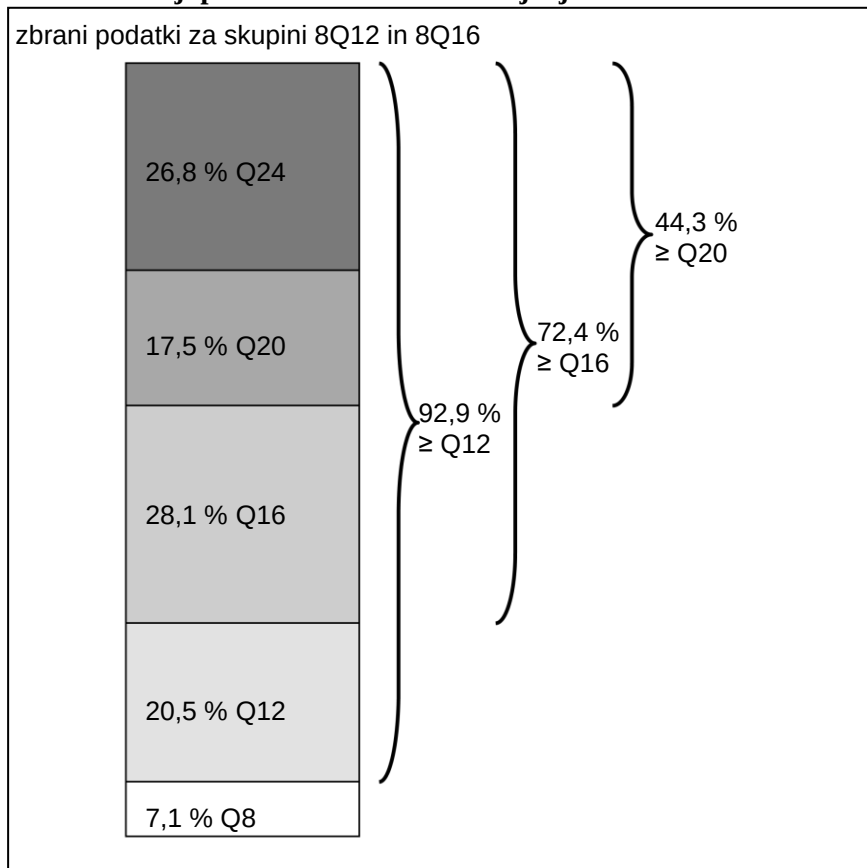
- C S pomočjo Mantel-Haenszelovega testa izračunana prilagojena razlika zdravljenja s stratifikacijskimi spremenljivkami, uporabljenimi za randomizacijo (geografska regija, kategorična izhodiščna vrednost BCVA) ter IZ, izračunan z uporabo normalnega približka.
- D celotna analiza (FAS – Full Analysis Set)
- E analiza varnosti; bolniki se smatrajo kot zaključeni v določenem času
- IZ interval zaupanja
- LOCF zadnje opazovanje, preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)
- LS najmanjši kvadrat (least square)
- SD standardna deviacija
- SE standardna napaka (standard error)
- n.a. ni smiselno (not applicable)

Intervali zdravljenja so bili analizirani po vnaprej določenem načinu.

Slika 6: Povprečna sprememba BCVA po metodi najmanjših kvadratov, ocenjena z ETDRS tablicami, od izhodiščnih vrednosti do 96. tedna (celotna analiza) v študiji PHOTON



Slika 7: Zadnji predviden interval zdravljenja v 96. tednu



Pri vseh odmerkih zdravila Eylea (8Q12, 8Q16, 2Q8) so dokazali pomembno povečanje glede na izhodiščno stanje pri predhodno določenih sekundarnih ciljih učinkovitosti po National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

Med skupinami 8Q12, 8Q16 in 2Q8 niso našli klinično pomembnih razlik v spremembah skupne ocene po vprašalniku NEI VFQ-25 glede na izhodiščne vrednosti do 48. tedna in 96. tedna.

Izsledki glede učinkovitosti v vseh ocenjenih podskupinah glede na starost, spol, geografsko regijo, etnično pripadnost, raso, BCVA ob izhodišču in CRT ob izhodišču ter predhodno zdravljenje DME so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

Učinkovitost se je na splošno ohranila do 96. tedna.

Učinki zdravljenja v podskupini predhodno zdravljenih bolnikov so bili podobni kot učinki, ki so jih opazili pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja.

Rezultati – podaljšana faza študije PHOTON

Po koncu glavne faze študije, v 96. tednu, so bili bolniki lahko vključeni v 60-tedensko, odprto podaljšano fazo. 195 bolnikov, ki so bili najprej razporejeni v skupini 8Q12 in 8Q16, je nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml z ohranjenimi zadnjimi intervali. 70 bolnikov, ki so bili na začetku študije razporejeni v skupino 2Q8, je prešlo na zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml; zdravljenje so začeli z 12-tedenskimi intervali. Po zdravnikovi presoji je bilo mogoče intervale zdravljenja dodatno prilagoditi glede na ostrino vida in/ali anatomske izgled rumene pege.

Pri bolnikih, ki so bili najprej razporejeni v skupini 8Q12 in 8Q16, se je učinek zdravljenja z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml na splošno ohranil v vseh 3 letih (do 156. tedna). Povprečna sprememba BCVA po metodi najmanjših kvadratov od izhodiščnih vrednosti do 156. tedna v združenih skupinah 8Q12 in 8Q16 je bila +7,2 črke, v CRT pa -192,4 mikrona.

Pri bolnikih, ki so bili najprej razporejeni v skupino 2Q8, je bil učinek zdravljenja z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml podoben. Povprečna sprememba BCVA po metodi najmanjših kvadratov je bila od izhodiščnih vrednosti do 156. tedna +6,5 črke, CRT pa -197,4 mikrona.

Bolniki v skupinah 8Q12 in 8Q16, ki so zaključili 156. teden zdravljenja, so prejeli mediano (povprečno vrednost) 13,0 (13,2) oziroma 11,0 (11,4) injekcij.

Bolniki, ki so prešli na zdravilo Eylea 114,3 mg/ml in zaključili 156. teden zdravljenja, so skupno prejeli mediano (povprečno vrednost) 19,0 (18,6) injekcij; od tega so dobili 5,0 (4,9) injekcij po prehodu na zdravilo Eylea 114,3 mg/ml v 60 tednih podaljšane faze študije.

Na splošno je bil varnostni profil v podaljšani fazi študije podoben tistemu, ki so ga opazili v glavni fazi študije.

Preglednica 8: Izidi učinkovitost iz podaljšane faze študije PHOTON (v 156. tednu)

Učinkovitost	nadaljevanje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml 8Q12 (N = 103)	nadaljevanje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml 8Q16 (N = 49)	prehod na zdravilo Eylea 114,3 mg/ml 2Q8 (N = 70)
Sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti (povprečna vrednost LS)	+6,8 črk	+8,1 črk	+6,5 črk
Sprememba CRT od izhodiščnih vrednosti (povprečna vrednost LS)	-190,3 mikronov	-198,1 mikronov	-197,4 mikronov
Zadnji predvideni interval zdravljenja^A			
≥12 tednov	85,4 %	91,8 %	82,8 %
≥16 tednov	62,1 %	81,6 %	50,0 %
≥20 tednov	40,8 %	63,3 %	19,0 %
24 tednov	20,4 %	42,9 %	NA ^B

^A glede na bolnike, ki so zaključili 156. teden zdravljenja

^B ni podatka. Za bolnike, ki so bili najprej randomizirani v 2Q8 ni podatkov zaradi protokola/dolžine študije.

RVO

Cilji študije

Varnost in učinkovitost zdravila Eylea 114,3 mg/ml so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji (QUASAR) pri predhodno nezdravljenih bolnikih z makularnim edemom, ki je nastal kot posledica RVO.

Primarni cilj je bil ugotoviti, ali zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml v 8-tedenskih intervalih (8Q8) zagotavlja neinferiorno spremembo najboljše korigirane ostrine vida (BCVA) v primerjavi z zdravilom Eylea 40 mg/ml vsake 4 tedne (2Q4).

Sekundarni cilji so bili ugotoviti, ali je pri zdravljenju 8Q8 potrebnih manj injekcij kot pri zdravljenju 2Q4, ugotoviti učinek zdravila Eylea 114,3 mg/ml v primerjavi z zdravilom Eylea 40 mg/ml na anatomske izgled rumene pege in druge meritve ostrine vida ter oceniti varnost in farmakokinetiko aflibercepta.

Primarni cilj učinkovitosti je bila sprememba BCVA od izhodiščnih vrednosti, ocenjena z ETDRS tablicami (študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije) v 36. tednu.

Ključni sekundarni cilj je bil število aktivnih injekcij od izhodiščnih vrednosti do 64. tedna.

Nadaljnji sekundarni cilji so bili število aktivnih injekcij od izhodišča do 36. tedna, delež bolnikov, ki so pridobili najmanj 15 črk BCVA od izhodiščnih vrednosti do 36. tedna, delež bolnikov, ki so dosegli vsaj 69 črk, ocenjeno z ETDRS tablicami (enakovredno približno 20/40 po formuli Snellen) v 36. tednu, ter sprememba skupne ocene po vprašalniku National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) od izhodiščnih vrednosti do 36. tedna.

V študiji QUASAR so zdravili skupno 892 bolnikov. Bolnike so v razmerju 1:1:1 razporedili v 1 od 3 vzporednih skupin zdravljenja:

1. zdravilo Eylea 114,3 mg/ml vsakih 8 tednov, po 3 začetnih injekcijah v 4-tedenskih intervalih (8Q8/3);
2. zdravilo Eylea 114,3 mg/ml vsakih 8 tednov, po 5 začetnih injekcijah v 4-tedenskih intervalih (8Q8/5);
3. zdravilo Eylea 40 mg/ml vsake 4 tedne (2Q4).

Od 16. tedna (8Q8/3), 24. tedna (8Q8/5) oziroma 40. tedna (2Q4, če se je interval predhodno podaljšal na Q8) so bolnikom interval med injekcijami lahko skrajšali za 4 tedne, če sta bila ob obisku za injiciranje izpolnjena oba naslednja kriterija:

1. izguba > 5 črk BCVA glede na vrednost pri referenčnem obisku in
2. povečanje CRT > 50 mikronov glede na vrednost pri referenčnem obisku.

Podaljšanje intervala (s podaljševanjem po 4 tedne) je bilo dovoljeno od 32. tedna (2Q4 in 8Q8/3) oziroma 40. tedna (8Q8/5), če sta bila ob obisku za injiciranje izpolnjena oba naslednja kriterija:

1. izguba < 5 črk BCVA glede na vrednost pri referenčnem obisku in
2. CRT < 320 mikronov na SD-OCT (ali < 300 mikronov, če v meritev ni bil vključen RPE).

Referenčni obiski so bili v 12. tednu za skupino 8Q8/3 ter 20. tednu za skupini 8Q8/5 in 2Q4.

Pri bolnikih, ki niso izpolnjevali kriterijev za skrajšanje ali podaljšanje intervala, so ohranili interval med injekcijami. Minimalni interval med injekcijami je bil v vseh skupinah 4 tedne.

Bolnike, pri katerih sta bili prizadeti obe očesi, so na drugem očesu zdravili z zdravilom Eylea 40 mg/ml ali drugimi zaviralci VEGF.

Značilnosti bolnikov ob izhodišču

Starost bolnikov je bila od 23 do 95 let, s povprečno vrednostjo 65,9 let.

Približno 57 % (168/293) bolnikov, randomiziranih v skupino 8Q8/3 oz. 57 % (170/298) bolnikov, randomiziranih v skupino 8Q8/5, je bilo starih 65 let ali starejših, približno 26 % (76/293) oz. 25 % (74/298) pa je bilo starih 75 let ali starejših.

425 (48 %) vključenih bolnikov je imelo CRVO/HRVO, 467 (52 %) bolnikov pa BRVO. Deleži bolnikov v vseh podskupinah zdravljenja so bili podobni.

Rezultati

Zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml je bilo dokazano neinferiorno in klinično enakovredno zdravljenju z 2Q4 glede primarnega cilja učinkovitosti »sprememba BCVA, od izhodiščnih vrednosti do 36. tedna, ocenjena z ETDRS tablicami«.

Poleg tega je bilo zdravljenje z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml dokazano superiorno zdravljenju z 2Q4 glede ključnega sekundarnega cilja učinkovitosti »število aktivnih injekcij od izhodiščnih vrednosti do 64. tedna«. Bolniki v skupini, ki je prejela zdravilo Eylea 8Q8/3, so potrebovali 3,2 injekcije manj kot bolniki v skupini 2Q4.

V 36. tednu je bil pri 93,9 % bolnikov v skupini 8Q8/3 interval zdravljenja ≥ 8 tednov, medtem ko sta bila ostrina vida in anatomske izgled rumene pege ohranjena.

V 64. tednu je 56,1 % bolnikov v skupini 8Q8/3 zaključilo 16-tedenske intervale zdravljenja, hkrati pa so ohranili ostrino vida in anatomske izgled rumene pege.

V 64. tednu je bil pri 40,5 % bolnikov v skupini 8Q8/3 zadnji predvideni interval zdravljenja 20 tednov, medtem ko sta bila ostrina vida in anatomske izgled rumene pege ohranjena.

Preglednica 9: Izidi učinkovitosti iz študije QUASAR

Izidi učinkovitosti	Teden	Zdravilo Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Zdravilo Eylea 2Q4 (N = 301)
Sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti ^A			
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	36	17,0 (11,8)	17,8 (13,1)
Povprečna vrednost LS (SE) ^B		17,4 (0,7)	17,5 (0,7)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{B,C}		-0,1 (-2,0; 1,9)	
Vrednost p (enostranski test neinferiornosti z mejo 4 črke) ^{B,C}		< 0,0001	
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	64	17,3 (12,7)	17,4 (14,6)
Povprečna vrednost LS (SE) ^B		17,8 (0,7)	17,3 (0,8)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{B,C}		0,5 (-1,6; 2,7)	
CRVO/HRVO ^D			
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	36	16,5 (12,7)	16,2 (14,7)
Povprečna vrednost LS (SE) ^B		16,6 (1,1)	15,9 (1,2)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{B,C}		0,6 (-2,6; 3,9)	
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	64	16,5 (13,8)	14,8 (16,8)
Povprečna vrednost LS (SE) ^B		17,2 (1,2)	15,2 (1,3)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{B,C}		2,0 (-1,5; 5,6)	
BRVO ^D			
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	36	17,4 (10,9)	19,4 (11,0)
Povprečna vrednost LS (SE) ^B		18,3 (0,8)	19,0 (0,8)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{B,C}		-0,8 (-2,9; 1,4)	
Aritmetično povprečje (SD), opaženo	64	18,1 (11,8)	20,1 (11,4)
Povprečna vrednost LS (SE) ^B		18,4 (0,9)	19,6 (0,8)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{B,C}		-1,1 (-3,5; 1,2)	
Bolniki, ki so dosegli vsaj 69 črk, ocenjeno z ETDRS tablicami (enakovredno približno 20/40 po formuli Snellen) ^A			
Delež (OC)	36	72,7 %	67,8 %
	64	70,4 %	70,2 %
Bolniki, ki so pridobili najmanj 15 črk BCVA glede na izhodiščne vrednosti ^A			
Delež (OC)	36	58,8 %	59,8 %
	64	61,7 %	60,4 %
Bolniki, ki so izgubili najmanj 15 črk BCVA glede na izhodiščne vrednosti ^A			
Delež (OC)	36	1,2 %	1,5 %
	64	1,2 %	2,4 %
Bolniki brez IRF in brez SRF v centralnem podpolju ^A			
Delež (OC)	36	81,2 %	83,7 %
	64	76,3 %	66,0 %
Število aktivnih injekcij			
Aritmetično povprečje (SD), opaženo ^E	36	6,1 (0,6)	8,8 (0,8)
Povprečna vrednost LS (SE) ^F		6,1 (0,0)	8,8 (0,0)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{F,C}		-2,7 (-2,8; -2,6)	

Izidi učinkovitosti	Teden	Zdravilo Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Zdravilo Eylea 2Q4 (N = 301)
Aritmetično povprečje (SD), opaženo ^E	64	8,4 (1,2)	8,8 (0,8)
Povprečna vrednost LS (SE) ^F		8,5 (0,1)	8,8 (0,0)
Razlika v povprečnih vrednostih LS (95 % IZ) ^{F,C}		−3,2 (−3,5; −3,0)	
Vrednost p (dvostranski test superiornosti) ^{G,C}		< 0,0001	
<i>Ohranitev intervalov zdravljenja</i>			
Bolniki, pri katerih so ohranili interval zdravljenja ≥ Q8 ^E			
Delež	36	88,5 %	n.a.
	64	88,1 %	70,0 % ^H
<i>Zadnji zaključeni intervali zdravljenja</i>			
Bolniki z intervalom zdravljenja Q4 ^E			
Delež	64	4,8 %	13,0 %
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q8 ^E			
Delež	64	95,2 %	87,0 %
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q12 ^E			
Delež	64	81,4 %	67,8 %
Bolniki z intervalom zdravljenja Q16 ^E			
Delež	64	56,1 %	n.a.
<i>Zadnji predvideni intervali zdravljenja</i>			
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q8 ^E			
Delež	36	93,9 %	75,6 %
	64	95,9 %	92,2 %
Bolniki z intervalom zdravljenja Q12 ^E			
Delež	36	69,1 %	n.a.
	64	21,9 %	27,8 %
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q12 ^E			
Delež	64	86,2 %	77,8 %
Bolniki z intervalom zdravljenja ≥ Q16 ^E			
Delež	64	64,3 %	50,0 %
Bolniki z intervalom zdravljenja Q20 ^E			
Delež	64	40,5 %	n.a.

^A celotna analiza.

^B Povprečna vrednost LS, IZ in vrednost p glede na MMRM, pri čemer izmerjena najboljša korigirana ostrina vida (BCVA) ob izhodišču velja kot sopspremenljivka, skupina zdravljenja kot dejavnik, obisk in stratifikacija spremenljivk, uporabljenih za randomizacijo (geografska regija, kategorična izhodiščna vrednost BCVA in vrsto RVO) kot fiksni dejavniki in pogoj za interakcijo med izhodiščno vrednostjo BCVA in obiskom ter za interakcijo med zdravljenjem in obiskom.

^C Absolutna razlika je vrednost za skupino Eylea 8Q8/3 minus vrednost za skupino 2Q4.

^D Število bolnikov s CRVO/HRVO je bilo 134 v skupini 8Q8/3 in 152 v skupini 2Q4. Število bolnikov z BRVO je bilo 159 v skupini 8Q8/3 in 149 v skupini 2Q4.

^E analiza varnosti; bolniki se smatrajo kot zaključeni v določenem času

^F Povprečna vrednost LS in IZ, ki temeljita na metodi multiplih imputacij z uporabo modela linearne regresije, prilagojenega za izhodiščno vrednost BCVA, izhodiščno debelino centralnega podpolja (CST – central subfield thickness) in stratifikacijske spremenljivke, uporabljene za randomizacijo (geografska regija, kategorična izhodiščna vrednost BCVA in tip RVO), pri vseh naborih z imputiranimi podatki in združevanja rezultatov z uporabo Rubinovega pravila.

^G Vrednost p, ki temelji na metodi multiplih imputacij z uporabo neparametrične analize kovariance z rangi, prilagojene za izhodiščno vrednost BCVA, izhodiščno vrednost CST in stratifikacijske spremenljivke, uporabljene za randomizacijo (geografska regija, kategorična izhodiščna vrednost BCVA in tip RVO), pri vseh naborih z imputiranimi podatki in združevanja rezultatov z uporabo Rubinovega pravila.

^H Bolniki v skupini 2Q4, ki so jim v 32. tednu podaljšali interval in je do 64. tedna ostal ≥ Q8.

IZ: interval zaupanja

ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (early treatment diabetic retinopathy study)

OC: opazovani primeri (observed cases); podatki po pojavu vmesnega dogodka so bili v skladu s strategijo za oceno primarnega učinka zdravljenja izključeni.

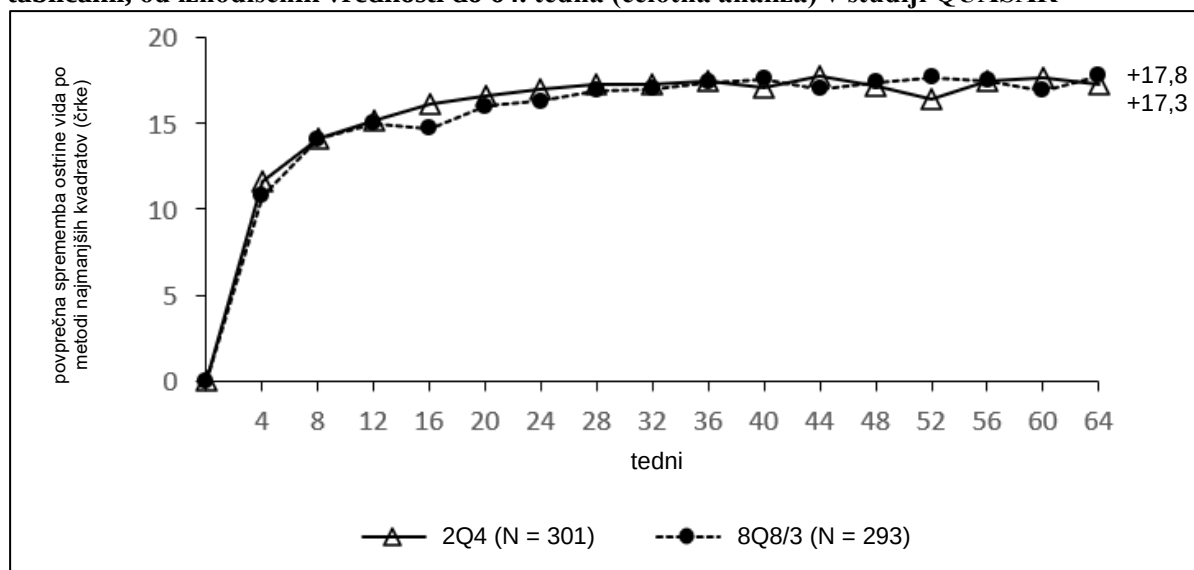
LS: najmanjši kvadrat (least square)

MMRM: mešani model za ponavljajoče se meritve (mixed model for repeated measurements)

SD: standardna deviacija

SE: standardna napaka (standard error)

Slika 8: Povprečna sprememba BCVA po metodi najmanjših kvadratov, ocenjena z ETDRS tablicami, od izhodiščnih vrednosti do 64. tedna (celotna analiza) v študiji QUASAR



Pri vseh odmerkih zdravila Eylea (8Q8/3, 2Q4) so dokazali pomembno povečanje glede na izhodiščno stanje pri predhodno določenih sekundarnih ciljih učinkovitosti po National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Obseg teh sprememb je bil podoben kot v že objavljenih študijah, kot posledica z vidom povezanim izboljšanjem kakovosti življenja.

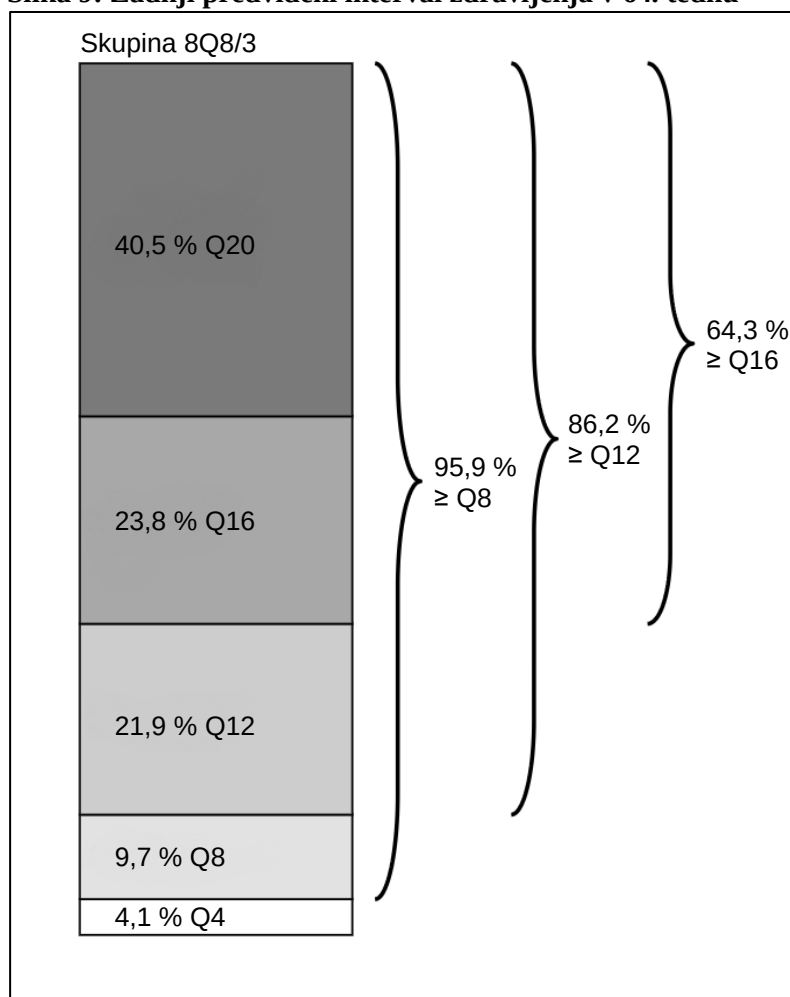
Med skupinama 8Q8/3 in 2Q4 niso našli klinično pomembnih razlik v spremembah skupne ocene po vprašalniku NEI VFQ-25 glede na izhodiščne vrednosti do 36. tedna in 64. tedna.

Izsledki glede učinkovitosti v vnaprej določenih ocenjenih podskupinah glede na podvrsto RVO, starost, spol, geografsko regijo, etnično pripadnost, raso, BCVA ob izhodišču in CRT ob izhodišču so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

Učinkovitost se je na splošno ohranila do 64. tedna.

Pri vnaprej določenem sekundarnem cilju »udeleženci, ki so v skupini zdravljeni z zdravilom Eylea 114,3 mg/ml 8Q8 do 36. tedna prejeli le odmerek 8Q8«, je 88,5 % bolnikov v skupini 8Q8/3 ohranilo svoj prvotni 8-tedenski interval zdravljenja, dodeljen ob randomizaciji, hkrati pa so ohranili ostrino vida in anatomski izgled rumene pege.

Slika 9: Zadnji predvideni interval zdravljenja v 64. tednu



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z afliberceptom za vse podskupine pediatrične populacije z nAMD, DME in RVO (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija/porazdelitev

Po intravitrealni aplikaciji se aflibercept počasi absorbira iz očesa v sistemski krvni obtok. V sistemskem obtoku je na voljo predvsem kot neaktiven, stabilen kompleks z VEGF; na endogeni VEGF se lahko veže le »prosti aflibercept«.

Po enostranski intravitrealni uporabi 8 mg aflibercepta je bila povprečna (SD) $C_{\max}$ prostega aflibercepta v plazmi 0,25 (0,21) mg/ml, mediani čas do največje koncentracije v plazmi pa 1 dan, v populacijah nAMD in DME skupaj. Kopičenje prostega aflibercepta v plazmi po 3 začetnih mesečnih odmerkih je bilo minimalno. Pozneje dodatnega kopičenja niso opazili. Ti podatki so podprti s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami.

Ti farmakokinetični rezultati so bili skladni s podatki, pridobljenimi pri bolnikih z RVO.

Izločanje

Aflibercept je terapevtski protein, zato študij o presnovi niso izvedli.

Za aflibercept se pričakuje, da se izloči s ciljno posredovanim odlaganjem s pomočjo vezave na prosti endogeni VEGF in s presnovo s proteolizo. Mediana časa za doseganje zadnje merljive koncentracije prostega aflibercepta v plazmi pri intravenskem apliciranju 8 mg je bila 3 tedne.

Okvara ledvic ali jeter

Za zdravilo Eylea 114,3 mg/ml niso izvedli posebnih študij pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro.

Sistemske izpostavljenosti afliberceptu pri bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro so bile podobne kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic. Omejeni podatki, ki so na voljo pri bolnikih z blago jetrno okvaro niso pokazali vpliva na sistemsko izpostavljenost afliberceptu v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri opicah, ki so jih zdravili z afliberceptom intravitrealno, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so presegale največjo izpostavljenost pri ljudeh, opazili erozijo in razjede respiratornega epitelija nosne školjke. Sistemska izpostavljenost za prosti aflibercept je bila približno 26-krat in 33-krat večja glede na C_{max} in AUC v primerjavi z ustreznimi vrednostmi pri odraslih bolnikih po intravitrealnem odmerku 8 mg. Glede na NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) je bila sistemska izpostavljenost pri opicah pri odmerku 0,5 mg/oko 3,2-krat in 3,8-krat večja glede na C_{max} in AUC v primerjavi z ustreznimi vrednostmi pri odraslih bolnikih.

Študij za ugotavljanje mutagenega ali kancerogenega potenciala aflibercepta niso izvedli.

Učinek aflibercepta na intrauterini razvoj se je pokazal v študiji razvoja zarodka/ploda pri brejih kunčjih samicah po intravenski (3 do 60 mg/kg) in po subkutani uporabi (0,1 do 1 mg/kg). Za mater je bil odmerek brez vidnega neželenega učinka (NOAEL) 3 mg/kg oziroma 1 mg/kg. Odmerka brez vidnega neželenega učinka na razvoj niso določili. Pri odmerku 0,1 mg/kg je bila sistemska izpostavljenost prostemu afliberceptu približno 1,0-krat in 1,0-krat večja glede na C_{max} in kumulativni AUC v primerjavi z ustreznimi vrednostmi pri odraslih bolnikih po intravitrealnem odmerku 8 mg.

Učinke na sposobnost razmnoževanja pri moških in ženskah so ocenili kot del 6-mesečne študije pri opicah, ki so jim intravensko aplicirali aflibercept v odmerkih od 3 do 30 mg/kg. Pri vseh odmerkih so opazili izostanek ali neredno menstruacijo, povezano s spremembo vrednosti ženskih spolnih hormonov, in spremenjeno morfologijo in gibljivost spermijev. Sistemska izpostavljenost za prosti aflibercept, ki so jo opazili pri intravenskem odmerku 3 mg/kg, je bila glede na C_{max} približno 377-krat oziroma 104-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh po intravitrealnem odmerku 8 mg. Vse spremembe so bile reverzibilne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
argininijev klorid
histidinijev klorid monohidrat
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo se lahko zaprta viala shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur.

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte napolnjeno injekcijsko brizgo v pretisnem omotu in zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo se lahko zaprt pretisni omot shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje

Viala (steklo tipa I) s sivim gumijastim zamaškom (iz klorobutila), zatesnjenim z aluminijasto zaporko z belim pokrovčkom, in 5-mikronsko filtrirno iglo 18 G.

Ena viala vsebuje 0,263 ml raztopine.

Velikost pakiranja: 1 viala in 1 filtrirna igla.

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa I) s sivim gumijastim batom (elastomerna guma), z belim nastavkom Luer-lock s sivo zaščitno zaporko (elastomerna guma) in modrim sistemom odmerjanja OcuClick (PC/ABS plastika).

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,184 ml raztopine.

Velikost pakiranja: 1 napolnjena injekcijska brizga.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje

Viala je samo za enkratno uporabo v enem očesu. Če se raztopino iz ene viala uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Ne uporabljajte, če je ovojnine ali pripomočkom v njej potekel rok uporabnosti, če opazite poškodbe ali znake odpiranja ovojnine.

Preverite nalepko na viali in se prepričajte, da imate jakost zdravila Eylea, ki jo nameravate uporabiti.

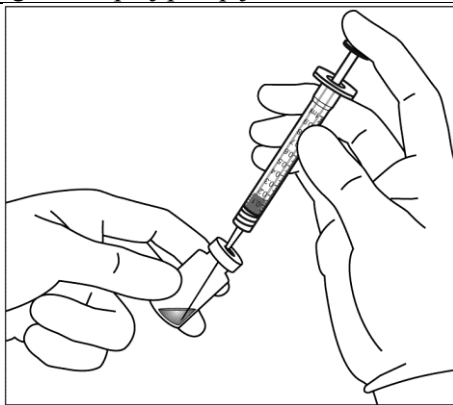
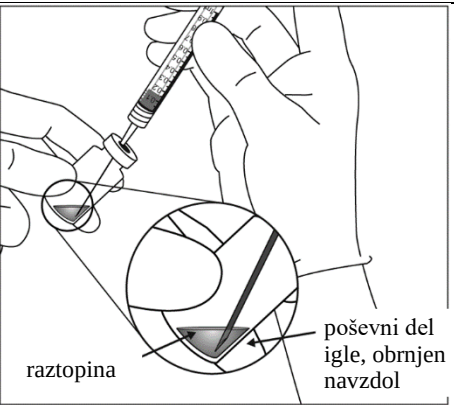
Za odmerek 8 mg je treba uporabiti vialo zdravila Eylea 114,3 mg/ml.

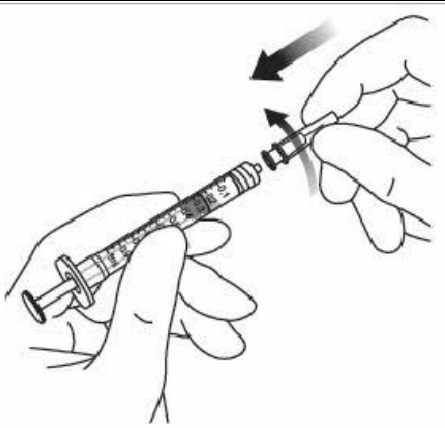
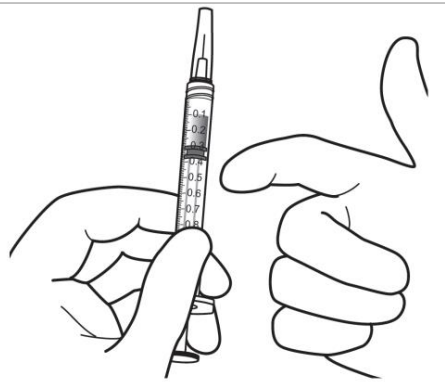
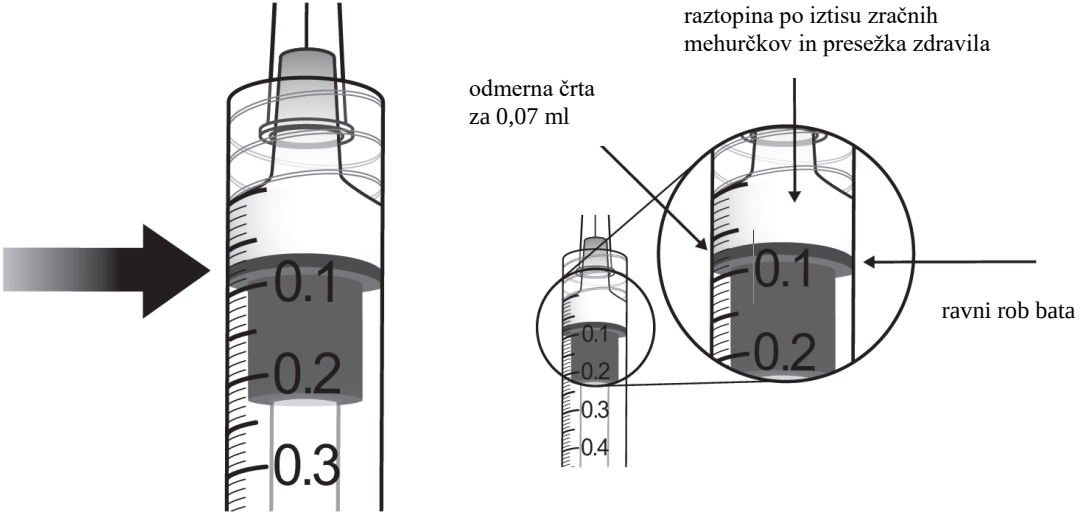
5-mikronska filtrirna igla 18 G

- Filtrirna igla blunt filter (fill) needle, ni primerna za injiciranje v kožo.
- Filtrirne igle blunt filter (fill) needle se ne sme sterilizirati v avtoklavu.

- Filtrirna igla ni pirogena. Ne uporabljajte je, če je ovojnina posamezne filtrirne igle poškodovana.
- Uporabljeno filtrirno iglo Blunt Filter (Fill) Needle odvrzite v zbiralnik za ostre predmete.
- Opozorilo: Ponovna uporaba filtrirne igle lahko povzroči okužbo ali druge bolezni/poškodbe.

Za intravitrealno injiciranje je treba uporabiti injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm (ni priložena). Pri uporabi igle manjše velikosti (večji G) od priporočene 30 G x 12,7 mm bo morda za injiciranje potrebna večja sila.

1.	Pred uporabo je treba raztopino za injiciranje vizualno pregledati. Ne uporabite vial, če opazite, da raztopina vsebuje delce, je motna ali spremenjene barve.	
2.	Odstranite plastično zaporko in razkužite zunanji del gumijastega zamaška vial.	
3.	Pri korakih 3–10 uporabite aseptično tehniko. Pritrdite filtrirno iglo, priloženo v škatli, na sterilno 1-ml Luer Lock brizgo.	
4.	Filtrirno iglo potisnite v sredino zamaška vial, dokler ni cela igla v viali in se konica dotakne dna ali spodnjega roba vial.	
5.	Izlecite celotno vsebino zdravila Eylea iz vial v brizgo. Držite vialo navpično, rahlo nagnjeno, da vsebino lažje izvlečete. Da preprečite vnos zraka, zagotovite, da je poševni del filtrirne igle potopljen v tekočino. Med izvlekom vsebine naj bo viala nagnjena tako, da je poševni del filtrirne igle še naprej potopljen v tekočino.	
		
6.	Prepričajte se, da je med praznjenjem vial bat potegnjen dovolj nazaj, da filtrirno iglo povsem izpraznite. Po injiciranju je treba neuporabljeno zdravilo zavreči.	

7.	Filtrirno iglo odstranite in jo pravilno zavržite. Opozorilo: Filtrirne igle ne uporabite za intravitrealno injiciranje.	
8.	Injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm močno privijte na Luer Lock konico brizge.	
9.	Brizgo držite z iglo navpično navzgor, in preverite, če so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh brizge.	
10.	Da odstranite vse mehurčke in iztisnete presežni volumen zdravila, počasi pritiskajte na bat, dokler se ravni rob bata ne poravna s črto na brizgi, ki označuje 0,07 ml .	
		

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

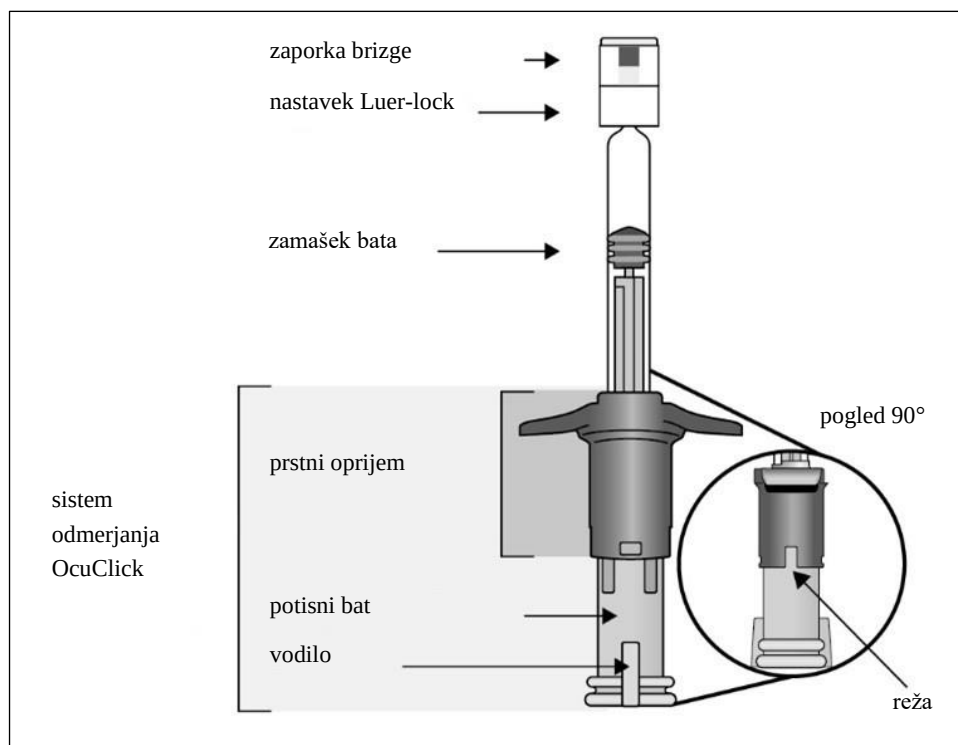
Napolnjena injekcijska brizga s sistemom odmerjanja OcuClick je samo za enkratno uporabo v enem očesu. Če se raztopino iz ene napolnjene injekcijske brizge s sistemom odmerjanja OcuClick uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Ne uporabljajte, če je ovojnini ali pripomočkom v njej potekel rok uporabnosti, če opazite poškodbe ali znake odpiranja ovojnine.

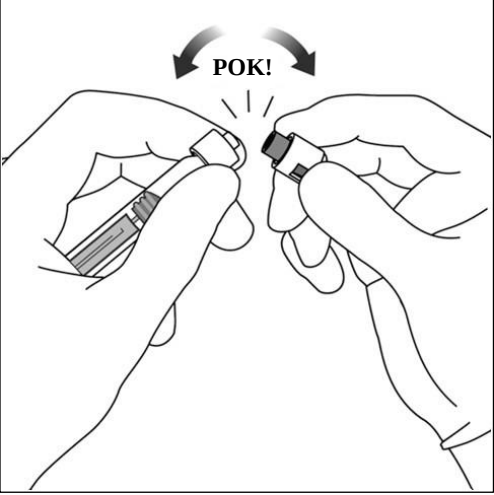
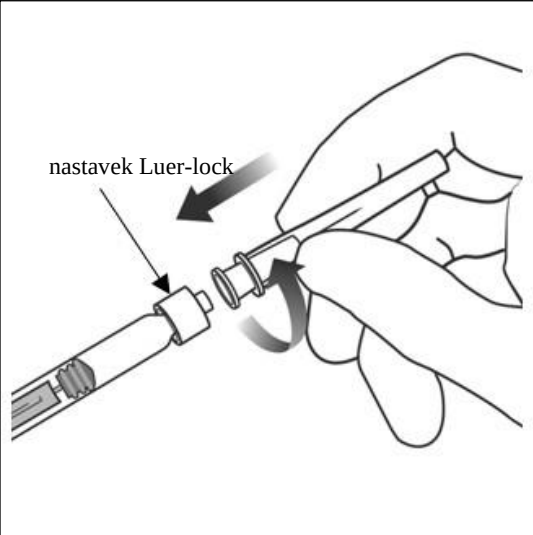
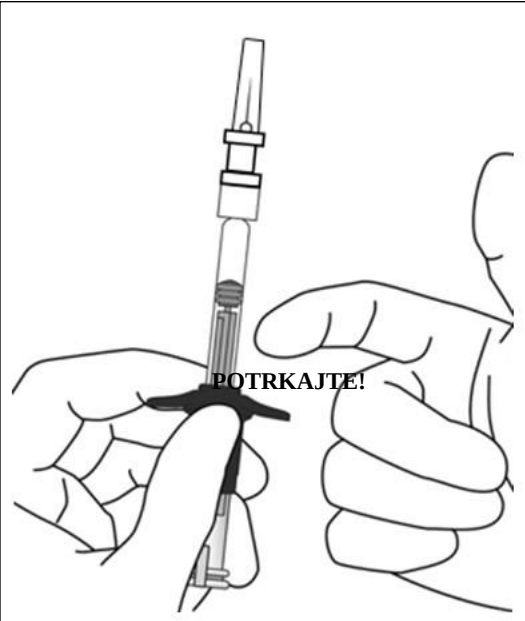
Preverite nalepko na napolnjeni injekcijski brizgi s sistemom odmerjanja OcuClick in se prepričajte, da imate jakost zdravila Eylea, ki jo nameravate uporabiti. Za odmerek 8 mg je treba uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Eylea 114,3 mg/ml.

Za intravitrealno injiciranje je treba uporabiti injekcijsko iglo 30 G × 12,7 mm (ni priložena). Pri uporabi igle manjše velikosti (večji G) od priporočene 30 G × 12,7 mm bo morda za injiciranje potrebna večja sila.

Napolnjena injekcijska brizga z vgrajenim sistemom za odmerjanje OcuClick - opis



1.	Priprava Ko ste pripravljeni na aplikacijo zdravila Eylea 114,3 mg/ml, odprite škaflo in vzemite steriliziran pretisni omot. Za zagotovitev sterilnosti vsebine previdno odstranite pretisni omot. Injekcijsko brizgo pustite na sterilnem pladnju, dokler nanjo ni potrebno pritrditi injekcijske igle. Za izvedbo korakov 2–9 uporabite aseptično tehniko.
2.	Vzemite injekcijsko brizgo Injekcijsko brizgo vzemite iz steriliziranega pretisnega omota.
3.	Preglejte injekcijsko brizgo in raztopino za injiciranje Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge, če - opazite, da so v raztopini delci, je motna ali obarvana, - je kateri koli del napolnjene injekcijske brizge s sistemom odmerjanja OcuClick poškodovan ali zrahljan, - je zaporka injekcijske brizge ločena od nastavka Luer-lock.

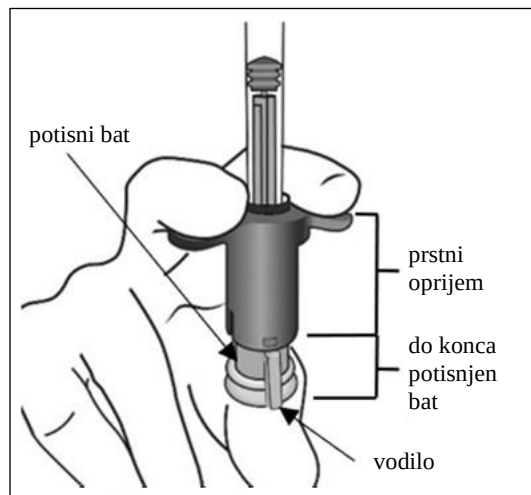
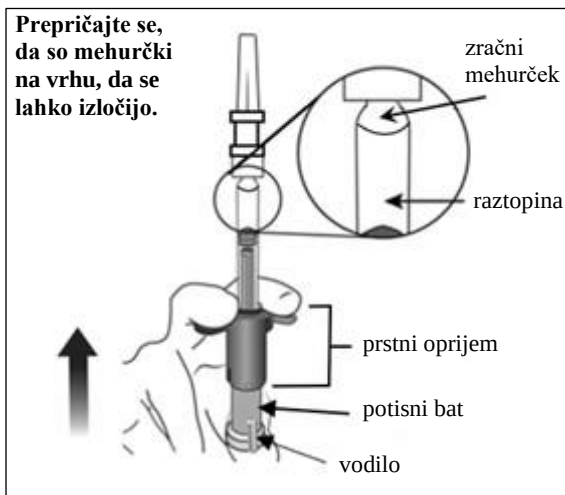
4.	Odstranite zaporko z injekcijske brizge Da boste lahko odlomili (ne odvili) zaporko z injekcijske brizge, držite injekcijsko brizgo v eni roki ter zaporko injekcijske brizge s palcem in kazalcem druge roke. Opozorilo: Potisnega bata ne vlecite nazaj.	
5.	Pritrdite iglo Injekcijsko iglo velikosti 30 G × 12,7 mm močno privijte na Luer-lock konico injekcijske brizge.	
6.	Odstranite zračne mehurčke Injekcijsko brizgo držite z iglo navzgor in preverite, če so v injekcijski brizgi mehurčki. Če vidite mehurčke, s prsti nežno potrkajte po injekcijski brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh.	

7. Iztisnite zrak in presežni volumen

Kot je razloženo spodaj, injekcijska brizga nima črt za odmerjanje ampak je zasnovana tako, da se odmerek nastavi mehansko.

Za pripravo in nastavitvev odmerka sledite naslednjim korakom.

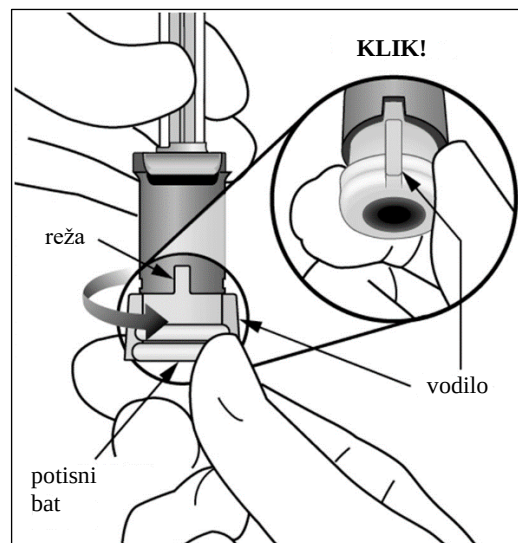
Za odstranitev vseh mehurčkov in iztis presežnega volumna zdravila počasi pritiskajte potisni bat (leva slika spodaj), dokler se ne ustavi, tj. ko vodilo na potisnem batu doseže prstni oprijem (desna slika spodaj).

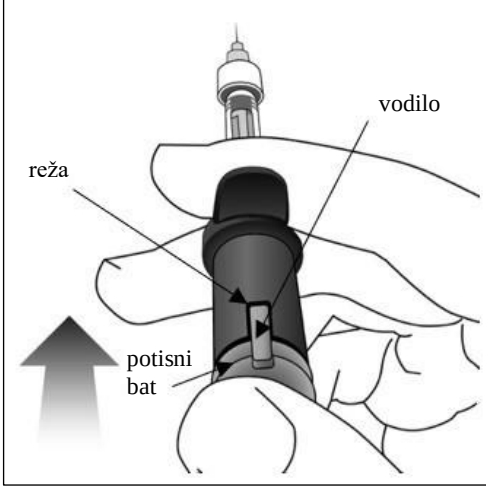


8. Nastavite odmerek

Zadnji del potisnega bata obrnite za 90 stopinj v desno ali levo, dokler se vodilo potisnega bata ne poravna z režo. Zaslišite lahko "klik".

Opozorilo: Pripomoček je zdaj pripravljen za odmerjanje. Ne pritiskajte na potisni bat preden iglo zabodete v oko.



9.	Injiciranje zdravila Iglo zabodite v oko na mestu injiciranja. Raztopino injicirajte tako, da potisni bat potiskate, dokler se ne ustavi, tj. dokler ni vodilo popolnoma v reži. Ko je vodilo v reži, ne pritiskajte več. Normalno je, da v injekcijski brizgi ostane majhna količina raztopine. 
10.	Napolnjena injekcijska brizga je namenjena za dajanje samo enega odmerka in zdravljenje samo enega očesa. Po injiciranju uporabljeno injekcijsko brizgo zavržite v posodo za ostre odpadke.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje

EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 13. julij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se strinja, da se za zdravilo Eylea pripravi izobraževalno gradivo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se bo pred prihodom na trg in med življenjskim ciklusom zdravila s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici dogovoril o končni različici izobraževalnega gradiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotavlja, da bo po dogovoru s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Eylea na trgu, vse očesne klinike, kjer se pričakuje, da bodo zdravilo Eylea uporabljali, prejele posodobljen paket izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki bo vseboval naslednje:

- informacije za zdravnika
- video postopek intravitrealnega injiciranja
- slikovna navodila postopka intravitrealnega injiciranja
- paket izobraževalnih gradiv za bolnika (samo za odraslo populacijo)

Informacije za zdravnike v izobraževalnem gradivu morajo vsebovati naslednja ključna sporočila:

- opis tehnik intravitrealnega injiciranja vključno z uporabo igle 30 G in kota vbrižgavanja
- viala in napolnjena injekcijska brizga sta samo za enkratno uporabo
- iztis presežnega volumna iz injekcijske brizge pred injiciranjem zdravila Eylea v izogib prevelikemu odmerjanju (samo za odraslo populacijo)
- spremljanje bolnikov po prejemu intravitrealne injekcije vključno s spremljanjem ostrine vida in povišanja intraokularnega tlaka po injiciranju
- ključne znake in simptome neželenih učinkov, povezanih z intravitrealnim injiciranjem, vključno z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, povišanim intraokularnim tlakom, zatrganjem pigmentnega epitelija mrežnice in katarakto
- bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, pri nosečnicah pa se zdravila Eylea ne sme uporabljati (samo za odraslo populacijo)

Naslednji ključni elementi so specifični za indikacijo ROP (retinopatija nedonošenčkov):

- Uporaba pediatričnega pripomočka za odmerjanje je obvezna.
- Pomembno je pravilno polnjenje pediatričnega pripomočka za odmerjanje.
- Pediatrični pripomoček za odmerjanje je samo za enkratno uporabo.

Paket izobraževalnega gradiva za bolnika za odraslo populacijo vsebuje vodnik za bolnika in zvočni posnetek vodnika. Vodnik za bolnika vsebuje naslednja ključna sporočila:

- navodilo za uporabo
- koga je treba zdraviti z zdravilom Eylea
- kako se pripraviti na zdravljenje z zdravilom Eylea
- koraki, ki bodo sledili po zdravljenju z zdravilom Eylea
- ključne znake in simptome resnih neželenih učinkov, vključno z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, povišanim intraokularnim tlakom, zatrganjem pigmentnega epitelija mrežnice in katarakto
- kdaj poiskati nujno medicinsko pomoč zdravstvenih delavcev
- bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, pri nosečnicah pa se zdravila Eylea ne sme uporabljati

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA
Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA

Eylea 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
aflibercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3,6 mg aflibercepta v 0,09 ml raztopine (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: E 432, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3,6 mg aflibercepta v 0,09 ml raztopine (40 mg/ml).
Za 1 enkratni odmerek 2 mg/0,05 ml.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Sterilni pretisni omot odprite samo v čistem prostoru, primernem za aplikacijo zdravila.

Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/797/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Za dostop do informacij o tem zdravilu na spletni strani s pametno napravo preslikajte QR-kodo, ki vodi do navodila za uporabo na spletni strani <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRETISNEM OMOTU
Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA

Eylea 40 mg/ml raztopina za injiciranje
aflibercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3,6 mg aflibercepta v 0,09 ml raztopine (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3,6 mg aflibercepta v 0,09 ml raztopine (40 mg/ml).
Za 1 enkratni odmerek 2 mg/0,05 ml.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Sterilni pretisni omot odprite samo v čistem prostoru, primernem za aplikacijo zdravila.
Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/797/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NALEPKA**
Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Eylea 40 mg/ml raztopina za injiciranje
aflibercept
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

izvlečni volumen 0,09 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA
Viala

1. IME ZDRAVILA

Eylea 40 mg/ml raztopina za injiciranje v viali
aflibercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg aflibercepta v 0,1 ml raztopine (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: E 432, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 4 mg aflibercepta v 0,1 ml raztopine (40 mg/ml).

filtrirna igla 18 G

Za 1 enkratni odmerek 2 mg/0,05 ml.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/797/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Za dostop do informacij o tem zdravilu na spletni strani s pametno napravo preslikajte QR-kodo, ki vodi do navodila za uporabo na spletni strani <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NALEPKA
Viala**

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Eylea 40 mg/ml raztopina za injiciranje
aflibercept
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

izvlečni volumen 0,1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje
aflibercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 30,1 mg aflibercepta v 0,263 ml raztopine (114,3 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, argininijev klorid, histidinijev klorid monohidrat, histidin, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 30,1 mg aflibercepta v 0,263 ml raztopine (114,3 mg/ml).
filtrirna igla 18 G

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
30,1 mg/0,263 ml
Enkratni odmerek: 8 mg/0,07 ml
Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/12/797/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Za dostop do informacij o tem zdravilu na spletni strani s pametno napravo preslikajte QR-kodo, ki vodi do navodila za uporabo na spletni strani <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA – VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje
aflibercept
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30,1 mg/0,263 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA****1. IME ZDRAVILA**

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
aflibercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 21 mg aflibercepta v 0,184 ml raztopine (114,3 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, argininijev klorid, histidinijev klorid monohidrat, histidin, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga s sistemom za odmerjanje OcuClick

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
21 mg/0,184 ml
Enkratni odmerek: 8 mg/0,07 ml
Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem.
Za uporabo pravilnega odmerka preberite celotna navodila.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/12/797/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

Za dostop do informacij o tem zdravilu na spletni strani s pametno napravo preslikajte QR-kodo, ki vodi do navodila za uporabo na spletni strani <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ODSTRANLJIVA NALEPKA, PRITRJENA NA NOTRANJI STRANI POKROVA ŠKATLE –
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Eylea 114,3 mg/ml

2. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

3. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI NA PRETISNIH OMOTIH ALI TRAKOVIH**PRETISNI OMOT – NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA****1. IME ZDRAVILA**

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
aflibercept

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

21 mg/0,184 ml

Enkratni odmerek: 8 mg/0,07 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA – NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Eylea 114,3 mg/ml injekcija
aflibercept
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

21 mg/0,184 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo za odrasle bolnike

Eylea 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi aflibercept

ODRASLI

Za informacije za skrbnike nedonošenčkov prosimo glejte drugo stran tega navodila. [velja za en jezik]

Za informacije za skrbnike nedonošenčkov prosimo glejte navodilo spodaj. [velja za 2 ali več jezikov]

Preden boste dobili to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Eylea in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Eylea
3. Kako boste prejeli zdravilo Eylea
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eylea
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Eylea in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Eylea je raztopina, ki se injicira v oko za zdravljenje očesnih bolezni pri odraslih, imenovanih

- vlažna (neovaskularna) starostna degeneracija rumene pege (makule) (vlažna AMD),
- okvara vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapora veje mrežnične vene (BRVO) ali zapora centralne mrežnične vene (CRVO)),
- okvara vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME),
- okvara vida zaradi miopične horoidalne neovaskularizacije (miopična CNV).

Aflibercept, učinkovina v zdravilu Eylea, zavira delovanje skupine dejavnikov, znanih kot VEGF-A (žilni endotelijski rastni dejavnik A) in PlGF (placentni rastni dejavnik).

Pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo rumene pege in miopično horoidalno neovaskularizacijo so ti dejavniki, kadar jih je preveč, vključeni v nenormalno nastajanje novih krvnih žil v očesu in s tem lahko povzročijo iztekanje krvnih sestavin v oko in morebitno poškodbo očesnih struktur, pomembnih za vid.

Pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene, pride do zapore glavne krvne žile, po kateri se prenaša kri iz mrežnice. Kot odgovor se povečajo vrednosti VEGF, kar povzroči iztekanje tekočine v mrežnico in posledično oteklino rumene pege (del mrežnice odgovoren za ostrino vida), kar se imenuje makularni edem. Ko rumena pega zaradi tekočine nabrekne, se centralni vid zamegli.

Pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore veje mrežnične vene, pride do zapore ene ali več vej glavne krvne žile, po kateri se prenaša kri iz mrežnice. Zaradi iztekanja tekočine v mrežnico se povečajo vrednosti VEGF v krvi, kar povzroči oteklino rumene pege.

Diabetični makularni edem je oteklina mrežnice, ki se pojavi pri bolnikih s sladkorno boleznijo zaradi iztekanja tekočine iz krvnih žil v rumeni pegi. Rumena pega je del mrežnice, odgovorna za ostrino vida. Ko rumena pega zaradi tekočine nabrekne, se centralni vid zamegli.

Dokazano je, da zdravilo Eylea ustavi rast novih nenormalnih krvnih žil v očesu, iz katerih pogosto izteka tekočina ali kri. Zdravilo Eylea lahko prepreči slabšanje vida in v številnih primerih izboljša že poslabšan vid, povezan z vlažno starostno degeneracijo rumene pege, makularnim edemom, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali zapore veje mrežnične vene, diabetičnim makularnim edemom in miopično CNV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Eylea

Zdravila Eylea ne boste prejeli

- če ste **alergični** na aflibercept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate hudo okužbo v očesu ali okolici očesa (očesna ali obočesna okužba) ali sum nanjo,
- če imate hudo vnetje očesa (npr. bolečina v očesu ali pordelo oko).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Eylea se posvetujte z zdravnikom,

- če imate glavkom,
- če so se vam kdaj pojavljali bliski svetlobe ali pikice pred očmi in če se nenadoma velikost in število pikic poveča,
- če ste v preteklih štirih tednih imeli kirurški poseg na očeh ali je ta načrtovan v naslednjih štirih tednih,
- če imate hudo obliko zapore centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene (ishemično zaporo centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene), ker se zdravljenje z zdravilom Eylea ne priporoča.

Za vas so pomembni tudi naslednji podatki

- Varnosti in učinkovitosti zdravila Eylea pri sočasnem dajanju v obe očesi hkrati niso preučevali in če se uporablja na ta način lahko privede do povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov.
- Injiciranje zdravila Eylea lahko pri nekaterih bolnikih v 60 minutah po injiciranju povzroči povišanje očesnega tlaka (intraokularni tlak). Zdravnik vam bo po vsaki injekciji izmeril očesni tlak.
- Če imate okužbo ali vnetje v očesu (endoftalmitis) ali druge zaplete, se vam lahko pojavijo bolečine v očesu ali poslabša neprijeten občutek v očesu, poveča pordelost očesa, pojavi zamegljen vid ali poslabša ostrina vida in poveča občutljivost za svetlobo. Pomembno je, da se simptomi čim prej ugotovijo in zdravijo.
- Zdravnik bo preveril ali pri vas obstajajo drugi dejavniki tveganja, ki lahko povečajo možnost za raztrganine ali odstop ene od plasti v zadnjem delu očesa (odstop ali raztrganine mrežnice, in odstop ali zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice), ker je treba v teh primerih dati zdravilo Eylea posebno previdno.
- Zdravila Eylea se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnih tveganj za nerojenega otroka.
- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Eylea uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Eylea, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično obstaja tveganje, da se taki dogodki pojavijo po injiciranju zdravila Eylea v oko. Podatki o varnosti zdravljenja bolnikov z makularnim edemom, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene, diabetičnim makularnim edemom in miopično CNV, ki so kdaj imeli možgansko kap ali blažjo kap (tranzitorno ishemično atako) ali srčni infarkt v zadnjih 6 mesecih, so omejeni. Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, vam bodo dajali zdravilo Eylea posebno previdno.

Izkušnje so omejene pri zdravljenju

- bolnikov z DME zaradi sladkorne bolezni tipa I,
- bolnikov s sladkorno boleznijo z zelo velikimi povprečnimi vrednostmi sladkorja v krvi (HbA1c več kot 12 %),
- bolnikov s sladkorno boleznijo z očesno boleznijo zaradi sladkorne bolezni, imenovano proliferativna diabetična retinopatija.

Ni izkušenj z zdravljenjem

- bolnikov z akutno okužbo,
- bolnikov z drugimi očesnimi boleznimi, kot so odstop mrežnice ali luknja v rumeni pegi,
- bolnikov s sladkorno boleznijo z neurejenim visokim krvnim tlakom,
- neazijskih bolnikov z miopično CNV,
- bolnikov, predhodno zdravljenih zaradi miopične CNV,
- bolnikov s poškodbo zunaj osrednjega dela makule (ekstrafovealne lezije) zaradi miopične CNV.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, bo zdravnik pri zdravljenju z zdravilom Eylea upošteval sicer maloštevilne informacije o teh stanjih.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Eylea pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, za druge indikacije, ki niso retinopatija nedonošenčkov (ROP - Retinopathy of Prematurity), niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Eylea

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Eylea uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Izkušenj z uporabo zdravila Eylea pri nosečnicah ni. Zdravila Eylea se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnega tveganja za še nerojenega otroka. Če ste noseči ali načrtujete nosečnost, se posvetujte z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Eylea.
- Majhne količine zdravila Eylea lahko prehajajo v materino mleko. Učinki na dojene novorojenčke/dojenčke niso znani. Uporaba zdravila Eylea se ne priporoča med dojenjem. Če dojite, se o tem posvetujte z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Eylea.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po injiciranju zdravila Eylea lahko pride do prehodnih motenj vida. Dokler imate motnje vida, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Eylea vsebuje

- manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'
- 0,015 mg polisorbata 20 v 0,05 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Eylea

Zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem injekcij v oko, vam bo injiciral zdravilo Eylea v oko v aseptičnih (čistih in sterilnih) pogojih.

Priporočeni odmerek je 2 mg aflibercepta (0,05 ml).

Zdravilo Eylea se injicira v oko (intravitrealna injekcija).

Pred injiciranjem vam bo zdravnik previdno očistil oko z razkužilom, da se prepreči okužba. Dobili boste tudi lokalni anestetik za zmanjšanje oziroma preprečitev morebitne bolečine zaradi injekcije.

Vlažna starostna degeneracija rumene pege

Bolniki z vlažno starostno degeneracijo rumene pege bodo zdravljeni z eno injekcijo na mesec tri zaporedne mesece, nato pa bo sledila še ena injekcija po dveh mesecih.

Če je vaše stanje stabilno, se bo zdravnik odločil, ali lahko interval med injekcijami ostane vsaka dva meseca, ali pa se postopoma podaljšuje po 2- ali 4-tedne.

Če se vaše stanje poslabša, se lahko interval med injekcijami skrajša.

Če nimate težav ali vam zdravnik ni drugače svetoval, zdravniški pregledi med injekcijami niso potrebni.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapora veje mrežnične vene ali centralne mrežnične vene)

Zdravnik vam bo določil načrt zdravljenja, ki je za vas najbolj primeren. Zdravljenje boste začeli s serijo injekcij zdravila Eylea, ki jih boste prejeli mesečno.

Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Eylea, če bo ugotovil, da vam nadaljnje zdravljenje ne bi koristilo.

Zdravljenje z eno injekcijo na mesec se bo nadaljevalo, dokler bo vaše stanje stabilno. Morda bo tri ali več zaporednih mesecev potrebna ena injekcija na mesec.

Zdravnik bo spremljal vaš odziv na zdravljenje in za vzdrževanje stabilnega stanja morda nadaljeval zdravljenje s postopnim podaljševanjem intervala med injekcijami. Če se bo pri podaljšanem intervalu zdravljenja vaše stanje začelo slabšati, bo zdravnik interval ustrezno skrajšal.

Glede na vaš odziv na zdravljenje, bo zdravnik določil načrt nadaljnjih pregledov in zdravljenja.

Diabetični makularni edem (DME)

Bolniki z diabetičnim makularnim edemom bodo zdravljeni z eno injekcijo na mesec, prvih pet zaporednih mesecev, nato pa se bo zdravljenje nadaljevalo z eno injekcijo vsaka dva meseca.

Glede na izvid zdravniškega pregleda pa se lahko interval med injekcijami vzdržuje na vsaka 2 meseca ali pa se prilagodi vašemu stanju. Zdravnik bo določil načrt nadaljnjih pregledov.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Eylea, če bo ugotovil, da vam nadaljnje zdravljenje ne bi koristilo.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Bolnikom z miopično horoidalno neovaskularizacijo bo zdravilo injicirano enkrat. Dodatne injekcije boste prejeli samo, če bodo preiskave, ki jih bo opravil zdravnik, pokazale, da se stanje ni izboljšalo.

Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Če se bolezen pozdravi in se nato ponovi, lahko zdravnik ponovno začne zdravljenje.

Zdravnik bo določil načrt nadaljnjih pregledov.

Podrobnejša navodila za uporabo so navedena na koncu tega navodila pod naslovom »Kako pripraviti in dajati zdravilo Eylea odraslim«.

Če ste izpustili odmerek zdravila Eylea

Dogovorite se za novi datum pregleda in injiciranje zdravila.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Eylea

Posvetujte se z zdravnikom, preden prenehate z zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Lahko se pojavijo **alergijske reakcije** (preobčutljivost). **Te so lahko resne, zato je potrebno, da se takoj posvetujete z zdravnikom.**

Pri injiciranju zdravila Eylea se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki, ki prizadenejo oko in so povezani s postopkom injiciranja. Nekateri med njimi so lahko **resni** in vključujejo **slepoto, resne okužbe in vnetja znotraj očesa** (endoftalmitis), **odstop, raztrganine ali krvavitve v na svetlobo občutljivo plast v zadnjem delu očesa** (odstop ali raztrganine mrežnice), **motnjavo leče** (katarakta), **krvavitve v očesu** (krvavitve v steklovino), **odstop gelu podobne snovi znotraj očesa od mrežnice** (odstop steklovine) in **povišanje očesnega tlaka**, glejte poglavje 2. Ti resni neželeni učinki, ki prizadenejo oko, so se v kliničnih študijah pojavili pri manj kot 1 od 1900 injekcij.

Če se vam vid nenadoma poslabša ali se po injekciji povečata bolečina in pordelost očesa, **se takoj posvetujte z zdravnikom.**

Seznam neželenih učinkov, o katerih so poročali

V nadaljevanju so navedeni drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, da so morda povezani s postopkom injiciranja ali z zdravilom. Ni razloga za zaskrbljenost, morda se pri vas ne bo pojavil nobeden od njih. Pri sumu na neželene učinke se vedno posvetujte z zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- poslabšanje vida
- krvavitev na očesnem ozadju (krvavitev v mrežnici)
- krvavitev pod površino očesa zaradi krvavitev iz majhnih krvnih žil v zunanje plasti očesa
- bolečina v očesu

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- odstop ali raztrganine ene od plasti v zadnjem delu očesa, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami, ki včasih napredujejo do izgube vida (zatrganje*/odstop pigmentnega epitelija mrežnice, odstop/raztrganine mrežnice)
*Stanja, za katera je znano, da so povezana z vlažno starostno degeneracijo rumene pege; opazili so jih samo pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo rumene pege.
- degeneracija mrežnice, ki povzroči motnje vida
- krvavitev v oko (krvavitev v steklovino)
- nekatere oblike motnjave leče (katarakta)
- poškodba sprednje plasti zrkla (poškodbe roženice)
- povišanje očesnega tlaka
- migajoče pikice (motnjave)
- odstop gelu podobne snovi znotraj očesa od mrežnice (odstop steklovine, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami)
- občutek, da imate nekaj v očesu

- močnejše solzenje
- oteklina veke
- krvavitev na mestu injiciranja
- pordelost očesa

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (preobčutljivost)**
**Poročali so o alergijskih reakcijah, kot so izpuščaj, srbenje (pruritus), koprivnica (urtikarija), in posameznih primerih hudih alergijskih (anafilahtičnih/anafilaktoidnih) reakcij.
- hudo vnetje ali okužba v očesu (endoftalmitis)
- vnetje šarenice ali drugih delov očesa (iritis, uveitis, iridociklitis, migljanje v sprednjem očesnem prekatu)
- nenormalen občutek v očesu
- draženje veke
- oteklina sprednje plasti zrkla (roženice)

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- slepota
- motnjave leče zaradi poškodbe (travmatska katarakta)
- vnetje gelu podobne snovi znotraj očesa
- gnoj v očesu

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje beločnice, ki je pordela in boleča (skleritis)

V kliničnih preskušanjih je bila povečana pogostnost krvavitve iz manjših krvnih žil v zunanje plasti očesa (krvavitev pod veznico) pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo makule, ki so prejeli zdravila za redčenje krvi. Ta povečana pogostnost je bila primerljiva med bolniki, ki so prejeli ranibizumab in zdravilo Eylea.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Eylea, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično obstaja tveganje, da se taki dogodki pojavijo po injiciranju zdravila Eylea v oko.

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunske reakcije (nastanka protiteles) z zdravilom Eylea.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Eylea

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
- Zaprt pretisni omot lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur.
- Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Eylea

- Učinkovina je aflibercept. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje vsaj 0,09 ml izvlečnega volumna raztopine, kar ustreza vsaj 3,6 mg aflibercepta. Ena napolnjena injekcijska brizga zadostuje za odmerek 2 mg aflibercepta v 0,05 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: polisorbit 20 (E 432), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (za uravnavanje pH), dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za uravnavanje pH), natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije.

Za več informacij glejte podpoglavje 'Zdravilo Eylea vsebuje' v poglavju 2.

Izgled zdravila Eylea in vsebina pakiranja

Zdravilo Eylea je raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi. Raztopina je brezbarvna do bledorumena.

Velikost pakiranja: 1 napolnjena injekcijska brizga

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

Proizvajalec

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Za dostop do informacij o tem zdravilu na spletni strani s pametno napravo preslikajte QR-kodo, ki vodi do navodila za uporabo na spletni strani <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kako pripraviti in dajati zdravilo Eylea odraslim

Napolnjeno injekcijsko brizgo se sme uporabiti **za zdravljenje samo enega očesa**.

Ne odpirajte sterilnega pretisnega omota z napolnjeno injekcijsko brizgo izven čistega prostora, primerne za aplikacijo zdravila.

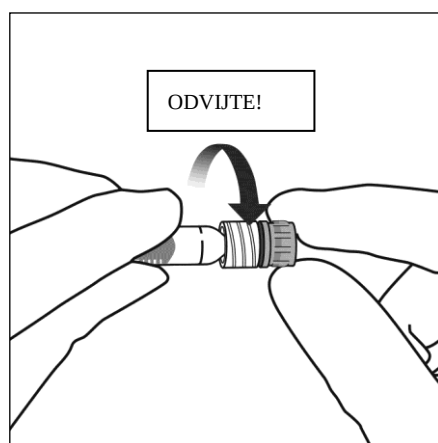
Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati, če so prisotni tuji delci in/ali ima spremenjeno barvo ali je kakor koli fizikalno spremenjena. Če opazite kar koli od naštetega, je treba zdravilo zavreči.

Zaprt pretisni omot lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur. Po odprtju pretisnega omota upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom. Za intravitrealno injekcijo je treba uporabiti injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm.

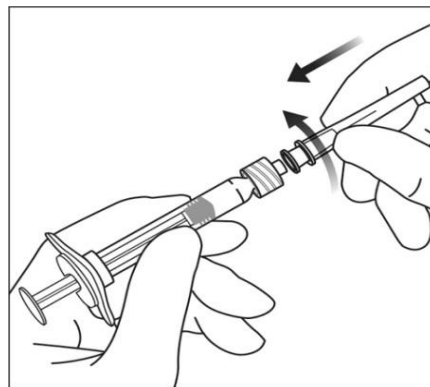
Navodilo za uporabo napolnjene injekcijske brizge

1. Ko ste pripravljeni za aplikacijo zdravila Eylea, odprite škatlo in odstranite steriliziran pretisni omot. Za zagotovitev sterilnosti vsebine previdno odstranite pretisni omot. Brizgo shranjujte na sterilnem pladnju, dokler je ni potrebno sestaviti.
2. Upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom in brizgo vzemite iz steriliziranega pretisnega omota.
3. Če želite odstraniti zaščitno zaporko z brizge, brizgo držite z eno roko in s kazalcem in palcem druge roke primite zaščitno zaporko. Opozorilo: zaščitno zaporko morate odviti (ne odlomiti).

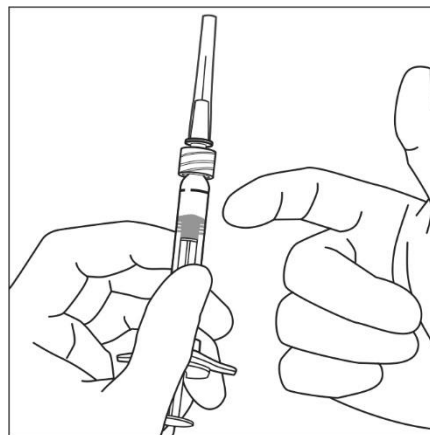


4. Za zagotovitev sterilnosti zdravila, bata ne vlecite nazaj.

5. Upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom. Injekcijsko iglo močno privijte na Luer Lock konico brizge.

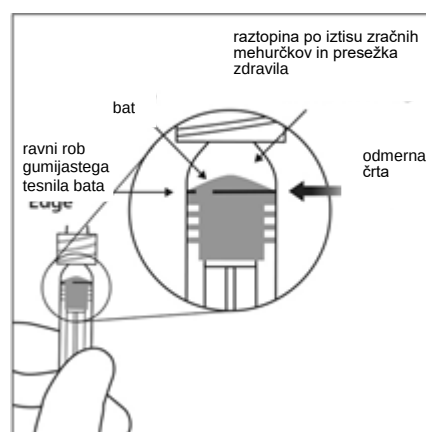
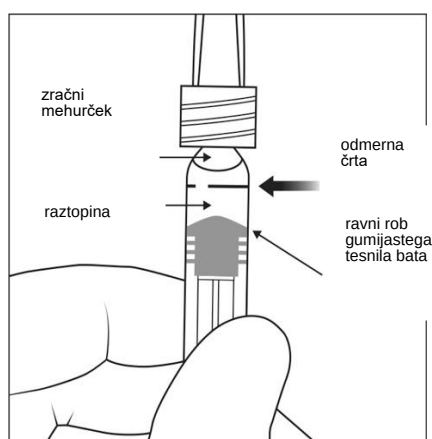


6. Brizgo držite z iglo navpično navzgor in preverite, če so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh brizge.



7. Odstranite vse mehurčke in **iztisnite presežni volumen zdravila s počasnim pritiskanjem na bat, dokler se ravni rob gumijastega tesnila bata (ne konica gumijastega tesnila bata) ne poravna s črto za odmerjanje na brizgi** (ustreza 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepta).

Opomba: Natančna lega bata je zelo pomembna, ker je lahko zaradi nepravilne lege bata apliciran večji ali manjši odmerek, kot pa je priporočeno.



8. Pri injiciranju previdno, s stalnim pritiskom, pritiskajte na bat. Ko bat doseže dno brizge, ne pritiskajte več. **Ne aplicirajte preostanka raztopine, ki jo opazite v brizgi.**
9. Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Če se raztopino iz ene injekcijske brizge uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.
Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo za skrbnike nedonošenčkov

Eylea 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi aflibercept

NEDONOŠENČKI

Za informacije za odrasle prosimo glejte drugo stran tega navodila. [velja za en jezik]

Za informacije za odrasle prosimo glejte navodilo na vrhu te strani. [velja za 2 ali več jezikov]

Preden dojenček dobi to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke za vas!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z dojenčkovim zdravnikom.
- Če opazite kateri koli simptom neželenih učinkov, se posvetujte z dojenčkovim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli simptome ali neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Eylea in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo dojenček prejel zdravilo Eylea
3. Kako bo dojenček prejel zdravilo Eylea
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eylea
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Eylea in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Eylea je raztopina, ki se injicira v oko. Zdravilo Eylea spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zdravila za preprečevanje neovaskularizacije. Vsebuje učinkovino aflibercept.

Zdravilo Eylea se uporablja pri nedonošenčkih za zdravljenje bolezni oči, imenovane retinopatija nedonošenčkov (ROP). Pri dojenčkih z ROP pride do nenormalne rasti novih krvnih žil v zadnjem delu očesa (mrežnici), ki jo povzroča žilni endotelijski rastni dejavnik (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor). To lahko povzroči okvaro vida in v hujših primerih trajno slepoto.

Aflibercept, učinkovina v zdravilu Eylea, zavira delovanje skupine dejavnikov, znanih kot VEGF-A (žilni endotelijski rastni dejavnik A) in PlGF (placentni rastni dejavnik).

Dokazano je, da zdravilo Eylea ustavi rast novih nenormalnih krvnih žil v očesu, iz katerih pogosto izteka tekočina ali kri. Zdravilo Eylea lahko prepreči slabšanje vida in v številnih primerih izboljša že poslabšan vid, povezan z ROP.

2. Kaj morate vedeti, preden bo dojenček prejel zdravilo Eylea

Zdravila Eylea dojenček ne bo prejel

- če je **alergičen** na aflibercept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ima aktivno okužbo v očesu ali okolici očesa (očesna ali obočesna okužba) ali sum nanjo,
- če ima hudo vnetje očesa (npr. bolečina v očesu ali pordelo oko).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden bo dojenček prejel zdravilo Eylea, se posvetujte z njegovim zdravnikom

- če je v preteklih štirih tednih dojenček imel kirurški poseg na očeh ali je ta načrtovan v naslednjih štirih tednih.

Za vas so pomembni tudi naslednji podatki

- Injiciranje zdravila Eylea lahko pri nekaterih bolnikih v 60 minutah po injiciranju povzroči povišanje očesnega tlaka (intraokularni tlak). Zdravnik bo dojenčku po vsaki injekciji izmeril očesni tlak.
- Če ima dojenček okužbo ali vnetje v očesu (endoftalmitis) ali druge zaplete, se mu lahko pojavijo **pordelost/draženje oči, izcedek iz oči, oteklina veke in povečana občutljivost za svetlobo**. Pomembno je, da se simptomi čim prej ugotovijo in zdravijo. **Nemudoma obvestite zdravnika, če se pri dojenčku pojavijo kateri koli opisani znaki ali simptomi.**
- Zdravnik bo preveril, ali pri dojenčku obstajajo drugi dejavniki tveganja, ki lahko povečajo možnost za raztrganine ali odstop ene od plasti v zadnjem delu očesa (odstop ali raztrganine mrežnice), ker je treba v teh primerih dati zdravilo Eylea posebno previdno.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Eylea, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično obstaja tveganje, da se taki dogodki pojavijo po injiciranju zdravila Eylea v oko.

Ni izkušenj z zdravljenjem

- bolnikov z akutno okužbo,
- bolnikov z drugimi očesnimi boleznimi, kot so odstop mrežnice ali luknja v rumeni pegi.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za dojenčka, bo njegov zdravnik pri zdravljenju z zdravilom Eylea upošteval sicer maloštevilne informacije o teh stanjih.

Druga zdravila in zdravilo Eylea

Obvestite zdravnika, če dojenček prejema, je pred kratkim prejemal ali pa bo morda začel prejemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Eylea vsebuje

- manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'
- 0,003 mg polisorbata 20 v 0,01 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako bo dojenček prejel zdravilo Eylea

Zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem injekcij v oko, bo dojenčku injiciral zdravilo Eylea v oko v aseptičnih (čistih in sterilnih) pogojih.

Priporočeni odmerek je 0,4 mg aflibercepta (0,01 ml).

Zdravilo Eylea se dojenčku injicira v oko (intravitrealna injekcija).

Pred injiciranjem bo zdravnik previdno očistil dojenčkovo oko z razkužilom za oči, da se prepreči okužba. Dojenček bo dobil tudi lokalni anestetik za zmanjšanje oziroma preprečitev morebitne bolečine zaradi injekcije.

Zdravljenje se začne z eno injekcijo na oko in se lahko še isti dan aplicira v drugo oko. Zdravnik bo spremljal stanje dojenčkovih oči. Glede na dojenčkov odziv na zdravljenje se bo zdravnik odločil, ali in kdaj bo potrebno nadaljnje zdravljenje. Časovni razmik med zdravljenjem z dvema odmerkoma, injiciranima v isto oko, mora biti vsaj 4 tedne.

Podrobna navodila za uporabo so navedena na koncu navodil pod »Kako pripraviti in dajati zdravilo Eylea nedonošenčkom«.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Eylea

Če nameravate prekiniti zdravljenje dojenčka z zdravilom Eylea, se o tem pogovorite z njegovim zdravnikom ob naslednjem obisku. Zdravnik vam bo svetoval in odločil, kako dolgo naj se dojenček zdravi z zdravilom Eylea.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z dojenčkovim zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri več kot enem nedonošenčku, so bili:

- **odstop plasti v zadnjem delu očesa** (odstop mrežnice),
- **krvavitev v zadnjem delu očesa** (krvavitev iz mrežnice),
- **krvaveče oko** zaradi krvavitve iz majhnih krvnih žilic v zunanjih plasteh očesa (krvavitev iz veznice),
- **krvavitev na mestu injiciranja** (hemoragija na mestu injiciranja),
- **povišanje očesnega tlaka,**
- **oteklina veke** (edem veke).

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi zdravila Eylea **pri odraslih**, so navedeni spodaj. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri nedonošenčkih:

- **alergijske reakcije** (preobčutljivost).

Te so lahko resne, zato je potrebno, da se takoj posvetujete z dojenčkovim zdravnikom.

Neželeni učinki, ki prizadenejo oko zaradi postopka injiciranja, so lahko **resni** in vključujejo:

- **slepoto,**
- **resne okužbe in vnetja znotraj očesa** (endoftalmitis),
- **odstop, raztrganine ali krvavitve v na svetlobo občutljivo plast v zadnjem delu očesa** (odstop ali raztrganine mrežnice),
- **motnjava leče** (katarakta),
- **krvavitve v očesu** (krvavitve v steklovino),
- **odstop gelu podobne snovi znotraj očesa od mrežnice** (odstop steklovine),
- **povišanje očesnega tlaka** (povišanje intraokularnega tlaka), glejte poglavje 2.

Ti resni neželeni učinki, ki prizadenejo oko, so se v kliničnih študijah pri odraslih pojavili pri manj kot 1 od 1900 injekcij.

Pomembno je, da se resni neželeni učinki, kot sta okužba v očesu ali odstop mrežnice, čim prej ugotovijo in zdravijo.

Zdravnika nemudoma obvestite, če v dojenčkovemu očesu po injiciranju opazite simptome, kot so:

- **rdečina/draženje,**
- **izcedek iz očesa,**
- **oteklina veke,**
- **povečana občutljivost na svetlobo.**

Drugi neželeni učinki, opaženi pri odraslih, so opisani spodaj.

Seznam neželenih učinkov, o katerih so poročali

V nadaljevanju so navedeni drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, da so morda povezani s postopkom injiciranja ali z zdravilom. Ni razloga za zaskrbljenost, morda se dojenčku ne bo pojavil nobeden od njih. Pri sumu na neželene učinke se vedno posvetujte z dojenčkovim zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- poslabšanje vida

- krvavitev na očesnem ozadju (krvavitev v mrežnici)
- krvavitev pod površino očesa zaradi krvavitev iz majhnih krvnih žil v zunanje plasti očesa
- bolečina v očesu

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- odstop ali raztrganine ene od plasti v zadnjem delu očesa, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami, ki včasih napredujejo do izgube vida (zatrganje*/odstop pigmentnega epitelija mrežnice, odstop/raztrganine mrežnice)
*Stanja, za katera je znano, da so povezana z vlažno starostno degeneracijo rumene pege; opazili so jih samo pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo rumene pege.
- degeneracija mrežnice, ki povzroči motnje vida
- krvavitev v oko (krvavitev v steklovino)
- nekatere oblike motnjave leče (katarakta)
- poškodba sprednje plasti zrkla (poškodbe roženice)
- povišanje očesnega tlaka
- migajoče pikice (motnjave)
- odstop gelu podobne snovi znotraj očesa od mrežnice (odstop steklovine, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami)
- občutek, da imate nekaj v očesu
- močnejše solzenje
- oteklina veke
- krvavitev na mestu injiciranja
- pordelost očesa

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (preobčutljivost)**
**Poročali so o alergijskih reakcijah, kot so izpuščaj, srbenje (pruritus), koprivnica (urtikarija), in posameznih primerih hudih alergijskih (anafilaktičnih/anafilaktoidnih) reakcij.
- hudo vnetje ali okužba v očesu (endoftalmitis)
- vnetje šarenice ali drugih delov očesa (iritis, uveitis, iridociklitis, migljanje v sprednjem očesnem prekatu)
- nenormalen občutek v očesu
- draženje veke
- oteklina sprednje plasti zrkla (roženice)

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- slepota
- motnjave leče zaradi poškodbe (travmatska katarakta)
- vnetje gelu podobne snovi znotraj očesa
- gnoj v očesu

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje beločnice, ki je pordela in boleča (skleritis)

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Eylea, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično obstaja tveganje, da se taki dogodki pojavijo po injiciranju zdravila Eylea v oko.

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunske reakcije (nastanka protiteles) z zdravilom Eylea.

Če imate kakršna koli vprašanja o neželenih učinkih, se posvetujte z dojenčkovim zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri dojenčku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z njegovim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Eylea

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
- Zaprt pretisni omot lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Eylea

- Učinkovina je aflibercept. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje vsaj 0,09 ml izvlečnega volumna raztopine, kar ustreza vsaj 3,6 mg aflibercepta. Ena napolnjena injekcijska brizga zadostuje za enkratni odmerek 0,4 mg aflibercepta v 0,01 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: polisorbit 20 (E 432), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (za uravnavanje pH), dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za uravnavanje pH), natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije.

Za več informacij glejte podpoglavje 'Zdravilo Eylea vsebuje' v poglavju 2.

Izgled zdravila Eylea in vsebina pakiranja

Zdravilo Eylea je raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi. Raztopina je brezbarvna do bledorumen.

Velikost pakiranja: 1 napolnjena injekcijska brizga

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

Proizvajalec

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 / Luxembourg

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

Za dostop do informacij o tem zdravilu na spletni strani s pametno napravo preslikajte QR-kodo, ki vodi do navodila za uporabo na spletni strani <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kako pripraviti in dajati zdravilo Eylea nedonošenčkom

Napolnjeno injekcijsko brizgo se sme uporabiti **za zdravljenje samo enega očesa**. Če se raztopino iz ene injekcijske brizge uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Ne odpirajte sterilnega pretisnega omota z napolnjeno brizgo izven čistega prostora, primerne za aplikacijo zdravila. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot 0,4 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,01 ml raztopine za injiciranje). Za zdravljenje nedonošenčkov je treba uporabiti pediatrični pripomoček za odmerjanje PICLEO v kombinaciji z napolnjeno injekcijsko brizgo za aplikacijo enega odmerka 0,4 mg aflibercepta (kar ustreza 0,01 ml raztopine za injiciranje). Glejte spodnje poglavje »**Navodila za uporabo napolnjene injekcijske brizge**«.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati, če so prisotni tuji delci in/ali ima spremenjeno barvo ali je kakor koli fizikalno spremenjena. Če opazite kar koli od naštetega, je treba zdravilo zavreči.

Zaprto pretisni omot lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur. Po odprtju pretisnega omota upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom. Za intravitrealno injekcijo je treba uporabiti injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm.

Navodilo za uporabo napolnjene injekcijske brizge:

Za pripravo napolnjene injekcijske brizge za dajanje nedonošenčkom upoštevajte spodnja koraka 1 in 2, nato pa upoštevajte navodila za uporabo, ki so priložena v ovojni pediatrčnega pripomočka za odmerjanje PICLEO.

1. Ko ste pripravljeni za aplikacijo zdravila Eylea, odprite škatlo in odstranite steriliziran pretisni omot. Za zagotovitev sterilnosti vsebine previdno odstranite pretisni omot. Brizgo shranjujte na sterilnem pladnju, dokler je ni potrebno sestaviti.
2. Upoštevajte aseptične pogoje, ko brizgo vzamete iz steriliziranega pretisnega omota.

Navodilo za uporabo

Eylea 40 mg/ml raztopina za injiciranje v viali aflibercept

Preden boste dobili to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Eylea in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Eylea
3. Kako boste prejeli zdravilo Eylea
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eylea
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Eylea in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Eylea je raztopina, ki se injicira v oko za zdravljenje očesnih bolezni pri odraslih, imenovanih

- vlažna (neovaskularna) starostna degeneracija rumene pege (makule) (vlažna AMD),
- okvara vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapora veje mrežnične vene (BRVO) ali zapora centralne mrežnične vene (CRVO)),
- okvara vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME),
- okvara vida zaradi miopične horoidalne neovaskularizacije (miopična CNV).

Aflibercept, učinkovina v zdravilu Eylea, zavira delovanje skupine dejavnikov, znanih kot VEGF-A (žilni endotelijski rastni dejavnik A) in PlGF (placentni rastni dejavnik).

Pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo rumene pege in miopično horoidalno neovaskularizacijo so ti dejavniki, kadar jih je preveč, vključeni v nenormalno nastajanje novih krvnih žil v očesu in s tem lahko povzročijo iztekanje krvnih sestavin v oko in morebitno poškodbo očesnih struktur, pomembnih za vid.

Pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene, pride do zapore glavne krvne žile, po kateri se prenaša kri iz mrežnice. Kot odgovor se povečajo vrednosti VEGF, kar povzroči iztekanje tekočine v mrežnico in posledično oteklino rumene pege (del mrežnice odgovoren za ostrino vida), kar se imenuje makularni edem. Ko rumena pega zaradi tekočine nabrekne, se centralni vid zamegli.

Pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore veje mrežnične vene, pride do zapore ene ali več vej glavne krvne žile, po kateri se prenaša kri iz mrežnice. Kot odgovor se povečajo vrednosti VEGF, kar povzroči iztekanje tekočine v mrežnico in posledično oteklino rumene pege.

Diabetični makularni edem je oteklina mrežnice, ki se pojavi pri bolnikih s sladkorno boleznijo zaradi iztekanja tekočine iz krvnih žil v rumeni pegi. Rumena pega je del mrežnice, odgovorna za ostrino vida. Ko rumena pega zaradi tekočine nabrekne, se centralni vid zamegli.

Dokazano je, da zdravilo Eylea ustavi rast novih nenormalnih krvnih žil v očesu, iz katerih pogosto izteka tekočina ali kri. Zdravilo Eylea lahko prepreči slabšanje vida in v številnih primerih izboljša že

poslabšan vid, povezan z vlažno starostno degeneracijo rumene pege, makularnim edemom, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali zapore veje mrežnične vene, diabetičnim makularnim edemom in miopično CNV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Eylea

Zdravila Eylea ne boste prejeli

- če ste alergični na aflibercept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate hudo okužbo v očesu ali okolici očesa (očesna ali obočesna okužba) ali sum nanjo,
- če imate hudo vnetje očesa (npr. bolečina v očesu ali pordelo oko).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Eylea se posvetujte z zdravnikom,

- če imate glavkom,
- če so se vam kdaj pojavljali bliski svetlobe ali pikice pred očmi in če se nenadoma velikost in število pikic poveča,
- če ste v preteklem tednu imeli kirurški poseg na očeh ali je ta načrtovan v naslednjih štirih tednih,
- če imate hudo obliko zapore centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene (ishemično zaporo centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene), ker se zdravljenje z zdravilom Eylea ne priporoča.

Za vas so pomembni tudi naslednji podatki:

- Varnosti in učinkovitosti zdravila Eylea pri sočasnem dajanju v obe očesi hkrati niso preučevali in če se uporablja na ta način lahko privede do povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov.
- Injiciranje zdravila Eylea lahko pri nekaterih bolnikih v 60 minutah po injiciranju povzroči povišanje očesnega tlaka (intraokularni tlak). Zdravnik vam bo po vsaki injekciji izmeril očesni tlak.
- Če imate okužbo ali vnetje v očesu (endoftalmitis) ali druge zaplete, se vam lahko pojavijo bolečine v očesu ali poslabša neprijeten občutek v očesu, poveča pordelost očesa, pojavi zamegljen vid ali poslabša ostrina vida in poveča občutljivost za svetlobo. Pomembno je, da se simptomi čim prej ugotovijo in zdravijo.
- Zdravnik bo preveril ali pri vas obstajajo drugi dejavniki tveganja, ki lahko povečajo možnost za raztrganine ali odstop ene od plasti v zadnjem delu očesa (odstop ali raztrganine mrežnice, in odstop ali zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice), ker je treba v teh primerih dati zdravilo Eylea posebno previdno.
- Zdravila Eylea se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnih tveganj za nerojenega otroka.
- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Eylea uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Eylea, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično obstaja tveganje, da se taki dogodki pojavijo po injiciranju zdravila Eylea v oko. Podatki o varnosti zdravljenja bolnikov z makularnim edemom, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene, diabetičnim makularnim edemom in miopično CNV, ki so kdaj imeli možgansko kap ali blažjo kap (tranzitorno ishemično atako) ali srčni infarkt v zadnjih 6 mesecih, so omejeni. Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, vam bodo dajali zdravilo Eylea posebno previdno.

Izkušnje so omejene pri zdravljenju

- bolnikov z DME zaradi sladkorne bolezni tipa I,
- bolnikov s sladkorno boleznijo z zelo velikimi povprečnimi vrednostmi sladkorja v krvi (HbA1c več kot 12 %),

- bolnikov s sladkorno boleznijo z očesno boleznijo zaradi sladkorne bolezni, imenovano proliferativna diabetična retinopatija.

Ni izkušenj z zdravljenjem

- bolnikov z akutno okužbo,
- bolnikov z drugimi očesnimi boleznimi, kot so odstop mrežnice ali luknja v rumeni pegi,
- bolnikov s sladkorno boleznijo z neurejenim visokim krvnim tlakom,
- neazijskih bolnikov z miopično CNV,
- bolnikov, predhodno zdravljenih zaradi miopične CNV,
- bolnikov s poškodbo zunaj osrednjega dela makule (ekstrafovealne lezije) zaradi miopične CNV.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, bo zdravnik pri zdravljenju z zdravilom Eylea upošteval sicer maloštevilne informacije o teh stanjih.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Eylea pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, niso preučevali, ker se vlažna starostna degeneracija rumene pege, makularni edem, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene, diabetični makularni edem in miopična CNV pojavljajo predvsem pri odraslih. Zato njegova uporaba v tej starostni skupini ni primerna.

Druga zdravila in zdravilo Eylea

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Eylea uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Izkušenj z uporabo zdravila Eylea pri nosečnicah ni. Zdravila Eylea se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnega tveganja za še nerojenega otroka. Če ste noseči ali načrtujete nosečnost, se posvetujte z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Eylea.
- Majhne količine zdravila Eylea lahko prehajajo v materino mleko. Učinki na dojene novorojenčke/dojenčke niso znani. Uporaba zdravila Eylea se ne priporoča med dojenjem. Če dojite, se o tem posvetujte z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Eylea.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po injiciranju zdravila Eylea lahko pride do prehodnih motenj vida. Dokler imate motnje vida, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Eylea vsebuje

- manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'
- 0,015 mg polisorbata 20 v 0,05 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Eylea

Zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem injekcij v oko, vam bo injiciral zdravilo Eylea v oko v aseptičnih (čistih in sterilnih) pogojih.

Priporočeni odmerek je 2 mg aflibercepta (0,05 ml).

Zdravilo Eylea se injicira v oko (intravitrealna injekcija).

Pred injiciranjem vam bo zdravnik previdno očistil oko z razkužilom, da se prepreči okužba. Dobili boste tudi lokalni anestetik za zmanjšanje oziroma preprečitev morebitne bolečine zaradi injekcije.

Vlažna starostna degeneracija rumene pege

Bolniki z vlažno starostno degeneracijo rumene pege bodo zdravljeni z eno injekcijo na mesec, tri zaporedne mesece, nato pa bo sledila še ena injekcija po dveh mesecih.

Če je vaše stanje stabilno, se bo zdravnik odločil, ali lahko interval med injekcijami ostane vsaka dva meseca, ali pa se postopoma podaljšuje po 2- ali 4-tedne.

Če se vaše stanje poslabša, se lahko interval med injekcijami skrajša.

Če nimate težav ali vam zdravnik ni drugače svetoval, zdravniški pregledi med injekcijami niso potrebni.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapora veje mrežnične vene ali centralne mrežnične vene)

Zdravnik vam bo določil načrt zdravljenja, ki je za vas najbolj primeren. Zdravljenje boste začeli s serijo injekcij zdravila Eylea, ki jih boste prejeli mesečno.

Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Eylea, če bo ugotovil, da vam nadaljnje zdravljenje ne bi koristilo.

Zdravljenje z eno injekcijo na mesec se bo nadaljevalo, dokler bo vaše stanje stabilno. Morda bo tri ali več zaporednih mesecev potrebna ena injekcija na mesec.

Zdravnik bo spremljal vaš odziv na zdravljenje in za vzdrževanje stabilnega stanja morda nadaljeval zdravljenje s postopnim podaljševanjem intervala med injekcijami. Če se bo pri podaljšanem intervalu zdravljenja vaše stanje začelo slabšati, bo zdravnik interval ustrezno skrajšal.

Glede na vaš odziv na zdravljenje, bo zdravnik določil načrt nadaljnjih pregledov in zdravljenja.

Diabetični makularni edem (DME)

Bolniki z diabetičnim makularnim edemom bodo zdravljeni z eno injekcijo na mesec, prvih pet zaporednih mesecev, nato pa se bo zdravljenje nadaljevalo z eno injekcijo vsaka dva meseca.

Glede na izvid zdravniškega pregleda pa se lahko interval med injekcijami vzdržuje na vsaka 2 meseca ali pa se prilagodi vašemu stanju. Zdravnik bo določil načrt nadaljnjih pregledov.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Eylea, če bo ugotovil, da vam nadaljnje zdravljenje ne bi koristilo.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Bolnikom z miopično horoidalno neovaskularizacijo bo zdravilo injicirano enkrat. Dodatne injekcije boste prejeli samo, če bodo preiskave, ki jih bo opravil zdravnik, pokazale, da se stanje ni izboljšalo.

Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Če se bolezen pozdravi in se nato ponovi, lahko zdravnik ponovno začne zdravljenje.

Zdravnik bo določil načrt nadaljnjih pregledov.

Če ste izpustili odmere zdravila Eylea

Dogovorite se za novi datum pregleda in injiciranje zdravila.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Eylea

Posvetujte se z zdravnikom, preden prenehate z zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Lahko se pojavijo **alergijske reakcije** (preobčutljivost). **Te so lahko resne, zato je potrebno, da se takoj posvetujete z zdravnikom.**

Pri injiciranju zdravila Eylea se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki, ki prizadenejo oko in so povezani s postopkom injiciranja. Nekateri med njimi so lahko **resni** in vključujejo **slepoto, resne okužbe in vnetja znotraj očesa** (endoftalmitis), **odstop, raztrganine ali krvavitve v na svetlobo občutljivo plast v zadnjem delu očesa** (odstop ali raztrganine mrežnice), **motnjavo leče** (katarakta), **krvavitve v očesu** (krvavitve v steklovino), **odstop gelu podobne snovi znotraj očesa od mrežnice** (odstop steklovine) in **povišanje očesnega tlaka**, glejte poglavje 2. Ti resni neželeni učinki, ki prizadenejo oko, so se v kliničnih študijah pojavili pri manj kot 1 od 1900 injekcij.

Če se vam vid nenadoma poslabša ali se po injekciji povečata bolečina in pordelost očesa, **se takoj posvetujte z zdravnikom.**

Seznam neželenih učinkov, o katerih so poročali

V nadaljevanju so navedeni drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, da so morda povezani s postopkom injiciranja ali z zdravilom. Ni razloga za zaskrbljenost, morda se pri vas ne bo pojavil nobeden od njih. Pri sumu na neželene učinke se vedno posvetujte z zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- poslabšanje vida
- krvavitev na očesnem ozadju (krvavitev v mrežnici)
- krvavitev pod površino očesa zaradi krvavitev iz majhnih krvnih žil v zunanje plasti očesa
- bolečina v očesu

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- odstop ali raztrganine ene od plasti v zadnjem delu očesa, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami, ki včasih napredujejo do izgube vida (zatrganje*/odstop pigmentnega epitelijske mrežnice, odstop/raztrganine mrežnice)
- degeneracija mrežnice (povzroči motnje vida)
- krvavitev v oko (krvavitev v steklovino)
- nekatere oblike motnjave leče (katarakta)
- poškodba sprednje plasti zrkla (poškodbe roženice)
- povišanje očesnega tlaka
- migajoče pikice (motnjave)
- odstop gelu podobne snovi znotraj očesa od mrežnice (odstop steklovine, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami)
- občutek, da imate nekaj v očesu
- močnejše solzenje
- oteklina veke
- krvavitev na mestu injiciranja
- pordelost očesa

*Stanja, za katera je znano, da so povezana z vlažno starostno degeneracijo rumene pege; opazili so jih samo pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo rumene pege.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (preobčutljivost)**
 - hudo vnetje ali okužba v očesu (endoftalmitis)
 - vnetje šarenice ali drugih delov očesa (iritis, uveitis, iridociklitis, migljanje v sprednjem očesnem prekatu)
 - nenormalen občutek v očesu
 - draženje veke
 - oteklina sprednje plasti zrkla (roženice)
- **Poročali so o alergijskih reakcijah, kot so izpuščaj, srbenje (pruritus), koprivnica (urtikarija), in posameznih primerih hudih alergijskih (anafilaktičnih/anafilaktoidnih) reakcij.**

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- slepota
- motnjave leče zaradi poškodbe (travmatska katarakta)
- vnetje gelu podobne snovi znotraj očesa
- gnoj v očesu

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje beločnice, ki je pordela in boleča (skleritis)

V kliničnih preskušanjih je bila povečana pogostnost krvavitve iz manjših krvnih žil v zunanje plasti očesa (krvavitev pod veznico) pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo makule, ki so prejeli zdravila za redčenje krvi. Ta povečana pogostnost je bila primerljiva med bolniki, ki so prejeli ranibizumab in zdravilo Eylea.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Eylea, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično obstaja tveganje, da se taki dogodki pojavijo po injiciranju zdravila Eylea v oko.

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunske reakcije (nastanka protiteles) z zdravilom Eylea.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Eylea

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
- Zaprto vialo lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Eylea

- Učinkovina je aflibercept. Ena viala vsebuje vsaj 0,1 ml izvlečnega volumna raztopine, kar ustreza vsaj 4 mg aflibercepta. Ena viala zadostuje za odmerek 2 mg aflibercepta v 0,05 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: polisorbit 20 (E 432), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (za uravnavanje pH), dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za uravnavanje pH), natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije.

Za več informacij glejte podpoglavje 'Zdravilo Eylea vsebuje' v poglavju 2.

Izgled zdravila Eylea in vsebina pakiranja

Zdravilo Eylea je raztopina za injiciranje (injekcija) v viali. Raztopina je brezbarvna do bledorumen. Velikost pakiranja: 1 viala + 1 filtrirna igla

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

Proizvajalec

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Za dostop do informacij o tem zdravilu na spletni strani s pametno napravo preslikajte QR-kodo, ki vodi do navodila za uporabo na spletni strani <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Vialo se sme uporabiti **za zdravljenje samo enega očesa**.

Viala vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka.

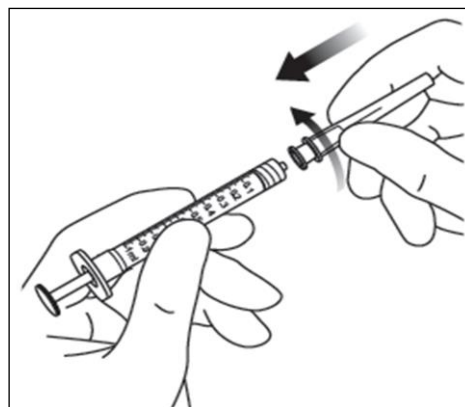
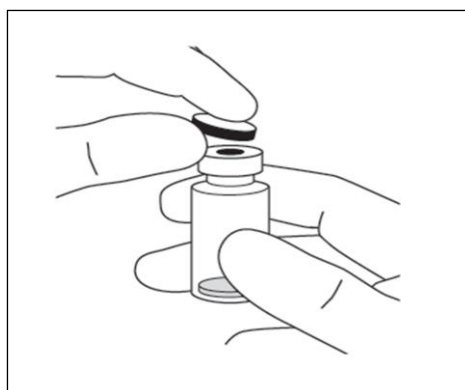
Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati, če so prisotni tuji delci in/ali ima spremenjeno barvo ali je kakor koli fizikalno spremenjena. Če opazite kar koli od naštetega, je treba zdravilo zavreči.

Zaprto vialo lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur. Po odprtju vial upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom.

Za intravitrealno injekcijo uporabite injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm.

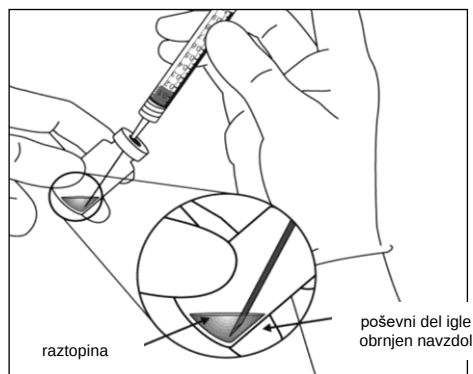
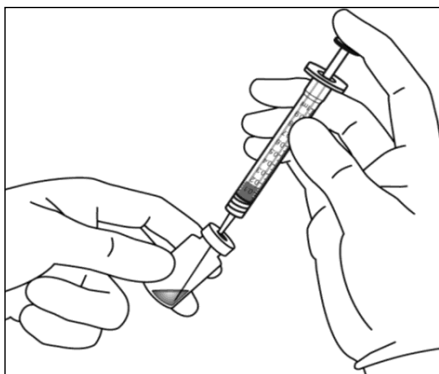
Navodilo za uporabo vial

1. Odstranite plastično zaporko in razkužite zunanji del gumijastega zamaška vial.
2. Pritrdite 5-mikronsko filtrirno iglo 18 G, priloženo v škatli, na sterilno 1-ml Luer Lock brizgo.

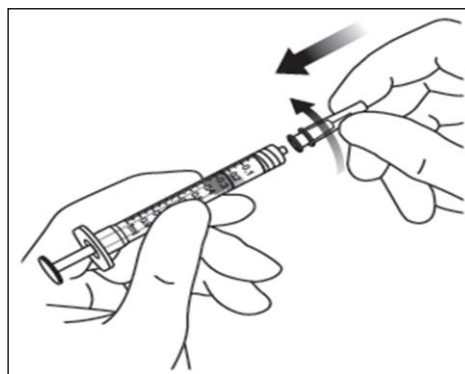


3. Filtrirno iglo potisnite v sredino zamaška vial, dokler ni cela igla v viali in se konica dotakne dna ali spodnjega roba vial.

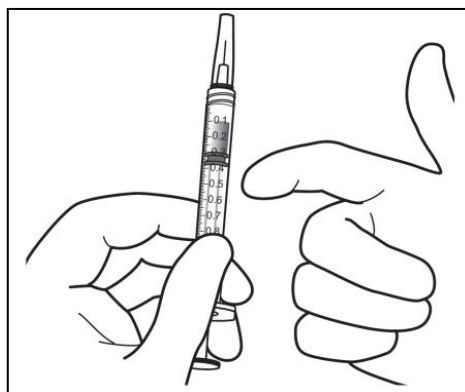
4. Aseptično izvlecite celotno vsebino zdravila Eylea iz vial v brizgo. Držite vialo navpično, rahlo nagnjeno, da vsebino lažje izvlečete. Da preprečite vnos zraka zagotovite da je poševni del filtrirne igle potopljen v tekočino. Med izvlekom vsebine naj bo viala nagnjena tako, da je poševni del filtrirne igle še naprej potopljen v tekočino.



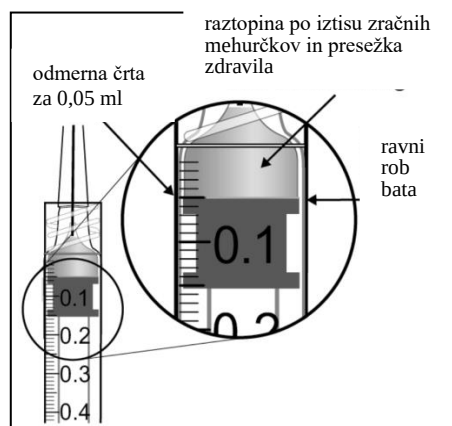
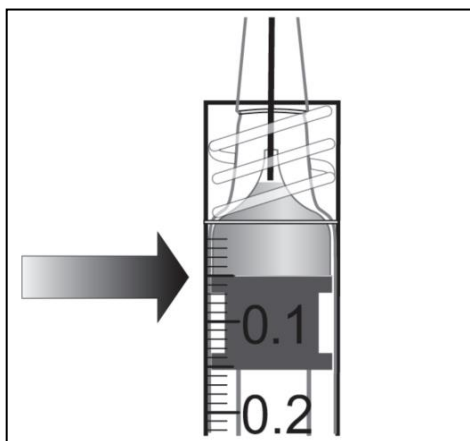
5. Prepričajte se, da je med praznjenjem vial bat potegnjen dovolj nazaj, da filtrirno iglo povsem izpraznite.
6. Filtrirno iglo odstranite in jo pravilno zavržite. Opozorilo: Filtrirne igle ne uporabite za intravitrealno injiciranje.
7. Upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom. Injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm močno privijte na Luer Lock konico brizge.



8. Brizgo držite z iglo navpično navzgor, in preverite, če so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh brizge.



9. Odstranite vse mehurčke in iztisnite presežni volumen zdravila s počasnim pritiskanjem na bat, dokler se ravni rob bata ne poravna s črto na brizgi, ki označuje 0,05 ml.



10. Viala je samo za enkratno uporabo. Če se raztopino iz ene viala uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.
Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje aflibercept

Preden boste dobili to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Eylea in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Eylea
3. Kako boste prejeli zdravilo Eylea
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eylea
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Eylea in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Eylea

Zdravilo Eylea vsebuje učinkovino aflibercept. Spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije.

Zdravnik vam zdravilo Eylea injicira v oko za zdravljenje očesnih bolezni pri odraslih, imenovanih:

- vlažna starostna degeneracija rumene pege (makule) (vlažna AMD),
- okvara vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME),
- okvara vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapora veje mrežnične vene, zapora centralne mrežnične vene ali zapora hemicentralne veje mrežnične vene (RVO)).

Ti bolezni prizadeneta rumeno pego. Rumena pega je osrednji del za svetlobo občutljive membrane v ozadju očesa. Odgovorna je za jasen vid.

Vlažna AMD je posledica nastajanja in rasti nenormalnih krvnih žil pod rumeno pego. Te nenormalne žile lahko prepuščajo tekočino ali kri v oko. Puščajoče krvne žile, ki povzročajo otekanje rumene pege, povzročijo DME. Pri bolnikih z zaporo mrežnične vene je zamašena ena ali več krvnih žil, po katerih se prenaša kri iz mrežnice. Posledično se povečajo vrednosti VEGF, kar povzroči iztekanje tekočine v mrežnico in otekanje rumene pege (del mrežnice, ki je odgovoren za ostrino vida). To oteklino imenujemo makularni edem. Ko rumena pega zaradi tekočine nabrekne, se centralni vid zamegli.

Te bolezni lahko vplivajo na vaš vid.

Kako deluje zdravilo Eylea

Zdravilo Eylea ustavi rast novih nenormalnih krvnih žil v očesu. Zdravilo Eylea lahko prepreči slabšanje vida in pogosto izboljša že poslabšan vid.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Eylea

Zdravila Eylea ne boste prejeli, če

- ste alergični na aflibercept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- imate okužbo v očesu ali okolici očesa,

- imate bolečino v očesu ali pordelo oko (hudo vnetje očesa).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Eylea, se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate glavkom – očesno bolezen, ki jo povzroča visok tlak v očesu,
- so se vam kdaj pojavljali bliski svetlobe ali temne pikice pred očmi in če se nenadoma velikost ali število pikic poveča,
- ste v preteklih 4 tednih imeli kirurški poseg na očeh ali je kirurški poseg načrtovan v naslednjih 4 tednih.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite:

- pordelo oko,
- bolečino v očesu,
- povečano nelagodje,
- zamegljen vid ali poslabšano ostrino vida,
- povečano občutljivost za svetlobo.

To so lahko simptomi vnetja ali okužbe, zato vam bo zdravnik morda prenehal dajati zdravilo Eylea.

Za vas so pomembni tudi naslednji podatki:

- Varnosti in učinkovitosti zdravila Eylea pri sočasnem dajanju v obe očesi niso preučevali. Takšna uporaba lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov.
- Injiciranje zdravila Eylea lahko pri nekaterih bolnikih v 60 minutah po injiciranju povzroči povišanje očesnega tlaka. Zdravnik vam bo po vsaki injekciji izmeril očesni tlak.
- Zdravnik bo preveril druge dejavnike tveganja, ki lahko povečajo možnost za raztrganine ali odstop ene od plasti v zadnjem delu očesa. V takšnih primerih vam bo dal zdravilo Eylea posebno previdno.
- Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Eylea uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Uporaba snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Eylea, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile, kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično do tega lahko pride tudi po injiciranju zdravila Eylea v oko. Če ste imeli možgansko kap, blažjo kap ali srčni infarkt v zadnjih 6 mesecih, vam bo zdravnik dal zdravilo Eylea po premisleku.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Eylea pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, niso preučevali, ker se bolezen, za kateri je indicirano, pojavljata predvsem pri odraslih. Zato njegova uporaba v tej starostni skupini ni primerna.

Druga zdravila in zdravilo Eylea

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Eylea uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Izkušenj z uporabo zdravila Eylea pri nosečnicah je malo. Ženske ne smejo zdravila Eylea prejemati med nosečnostjo, razen če so možne koristi za žensko večje od možnega tveganja za še nerojenega otroka.
- Majhne količine zdravila Eylea lahko prehajajo v materino mleko. Učinek na dojene novorojenčke/otroke ni znan. Uporaba zdravila Eylea med dojenjem ni priporočljiva.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete nosečnost, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po prejemu zdravila Eylea se lahko pojavijo prehodne težave z vidom. Dokler imate težave z vidom, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Eylea vsebuje polisorbata 20

To zdravilo vsebuje 0,021 mg polisorbata 20 v 0,07 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Eylea

Priporočeni odmerek je 8 mg aflibercepta na injekcijo.

Vlažna AMD in DME

- Prve 3 mesece boste vsak mesec prejeli 1 injekcijo.
- Po tem lahko injekcijo prejmete na največ vsakih 6 mesecev. Zdravnik bo določil pogostnost injiciranja glede na stanje vašega očesa.
- Če vam bo zdravnik spremenil zdravljenje na zdravilo Eylea 114,3 mg/ml, se bo o pogostnosti injiciranja odločil po prvi injekciji.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene

- Prve 3 mesece boste vsak mesec prejeli 1 injekcijo.
- Po tem bo zdravnik določil pogostnost injiciranja glede na stanje vašega očesa.
- Če vam bo zdravnik spremenil zdravljenje na zdravilo Eylea 114,3 mg/ml, se bo o pogostnosti injiciranja odločil po prvi injekciji.

Način uporabe

Zdravnik vam bo zdravilo Eylea injiciral v oko (intravitrealna injekcija).

Pred injiciranjem vam bo zdravnik previdno očistil oko z razkužilom, da se prepreči okužba. Dobili boste kapljico v oko (lokalni anestetik) za zmanjšanje oziroma preprečitev bolečine zaradi injekcije.

Če ste izpustili odmerek zdravila Eylea

Čim prej se dogovorite za nov datum obiska pri zdravniku.

Preden prenehate zdravljenje z zdravilom Eylea

Posvetujte se z zdravnikom, preden prenehate z zdravljenjem. Če prenehate z zdravljenjem, se lahko poveča tveganje za izgubo vida in vaš vid se lahko poslabša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki injiciranja zdravila Eylea so povezani bodisi s samim zdravilom ali s postopkom injiciranja in večinoma prizadenejo oko.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če imate kar koli od naslednjega:

- pogosti neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov
 - motnjave leče (katarakta)
 - povišanje očesnega tlaka
 - krvavitev na očesnem ozadju (krvavitev v mrežnici)
 - krvavitev v oko (krvavitev v steklovino)
- občasen neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov
 - nekatere oblike motnjave leče (subkapsularna/nuklearna katarakta)

- odstop, raztrganine ali krvavitev na svetlobo občutljive plasti v zadnjem delu očesa, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami, ki včasih napredujejo do izgube vida (odstop ali raztrganine mrežnice)

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- alergijske reakcije
- migajoče pikice (motnjave v steklovini)
- odstop gelu podobne snovi znotraj očesa (odstop steklovine)
- zmanjšana ostrina vida
- bolečina v očesu
- krvavitev v očesu (krvavitev iz veznice)
- poškodba prozorne plasti zrkla pred šarenico (pikčasti keratitis, abrazija roženice)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- odstop ali raztrganine ene od plasti v zadnjem delu očesa, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami, ki včasih napredujejo do izgube vida (zatrganje/odstop pigmentnega epitelijske mrežnice)
- vnetje šarenice, drugih delov očesa ali gelu podobne snovi znotraj očesa (uveitis, iritis, iridociklitis, vitritis)
- nekatere oblike motnjave leče (kortikalna katarakta)
- poškodba sprednje plasti zrkla (erozija roženice)
- zamegljen vid
- bolečina v očesu na mestu injiciranja
- občutek tujka v očesu
- močnejše solzenje
- krvavitev na mestu injiciranja
- pordelost očesa
- motnjave leče
- oteklina veke
- pordelost očesa (očesna hiperemija)
- draženje na mestu injiciranja
- degeneracija na svetlobo občutljive membrane v ozadju očesa (degeneracija mrežnice)
- oteklina sprednje plasti zrkla (edem roženice)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- slepota
- resno vnetje ali okužba v očesu (endofthalmitis)
- draženje veke

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje beločnice, ki je pordela in boleča (skleritis)

Poleg zgoraj navedenih se lahko pojavijo še naslednji neželeni učinki:

- nenormalen občutek v očesu
- poškodba površine prozornega sprednjega dela očesa (poškodba roženičnega epitelijskega)
- vnetje drugih delov očesa (motnjave v sprednjem prekatu)
- motnjave leče zaradi poškodbe (travmatska katarakta)
- gnoj v očesu (hipopion)
- hude alergijske reakcije

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Eylea

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
- Zaprto vialo lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Eylea

- Učinkovina je aflibercept. 1 ml vsebuje 114,3 mg aflibercepta. Ena viala vsebuje 0,263 ml raztopine. To zadostuje za enkratni odmerek 0,07 ml, ki vsebuje 8 mg aflibercepta.
- Druge sestavine zdravila so: saharoza, argininijev klorid, histidinijev klorid monohidrat, histidin, polisorbat 20, voda za injekcije.

Za več informacij glejte podpoglavje 'Zdravilo Eylea vsebuje' v poglavju 2.

Izgled zdravila Eylea in vsebina pakiranja

Zdravilo Eylea je raztopina za injiciranje (injekcija). Raztopina je brezbarvna do bledorumen.

Velikost pakiranja: 1 viala + 1 filtrirna igla

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

Proizvajalec

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Za dostop do informacij o tem zdravilu na spletni strani s pametno napravo preslikajte QR-kodo, ki vodi do navodila za uporabo na spletni strani <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

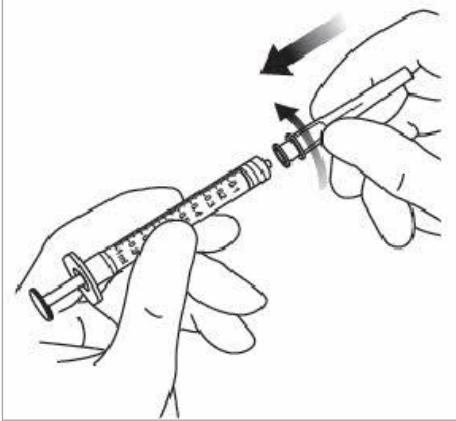
Viala je samo za enkratno uporabo v enem očesu. Če se raztopino iz ene viala uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

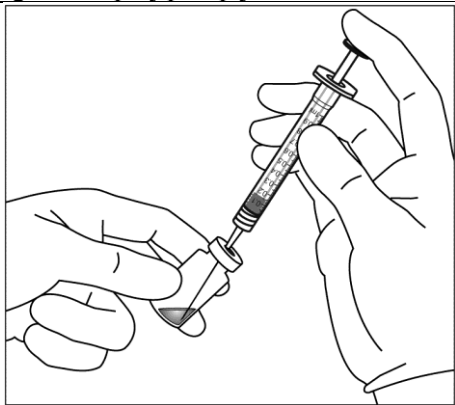
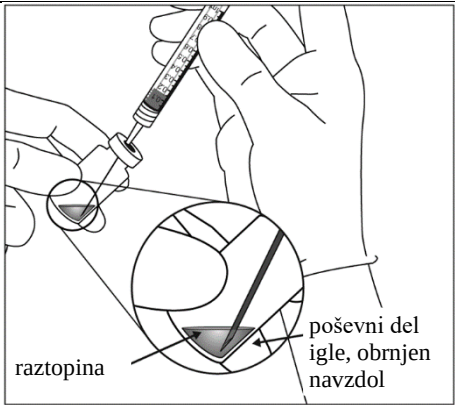
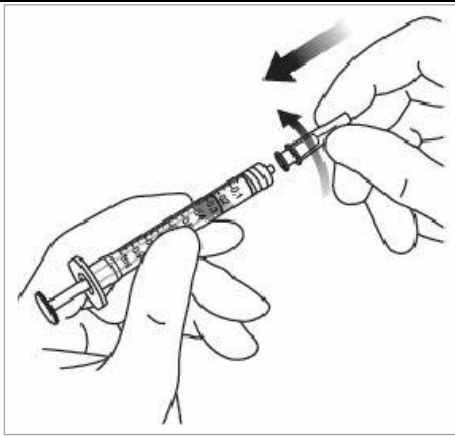
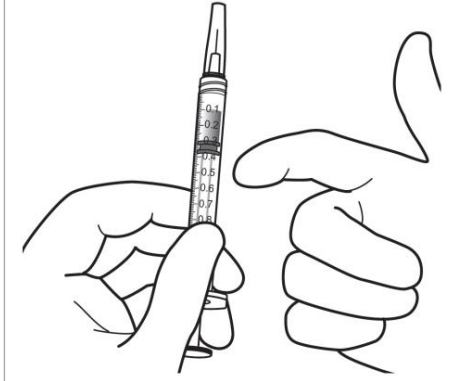
Ne uporabljajte, če je ovojnini ali pripomočkom v njej potekel rok uporabnosti, če opazite poškodbe ali znake odpiranja ovojnine.

Preverite nalepko na viali in se prepričajte, da imate pravo jakost zdravila Eylea, ki jo nameravate uporabiti. Za odmerek 8 mg je treba uporabiti vialo zdravila Eylea 114,3 mg/ml.

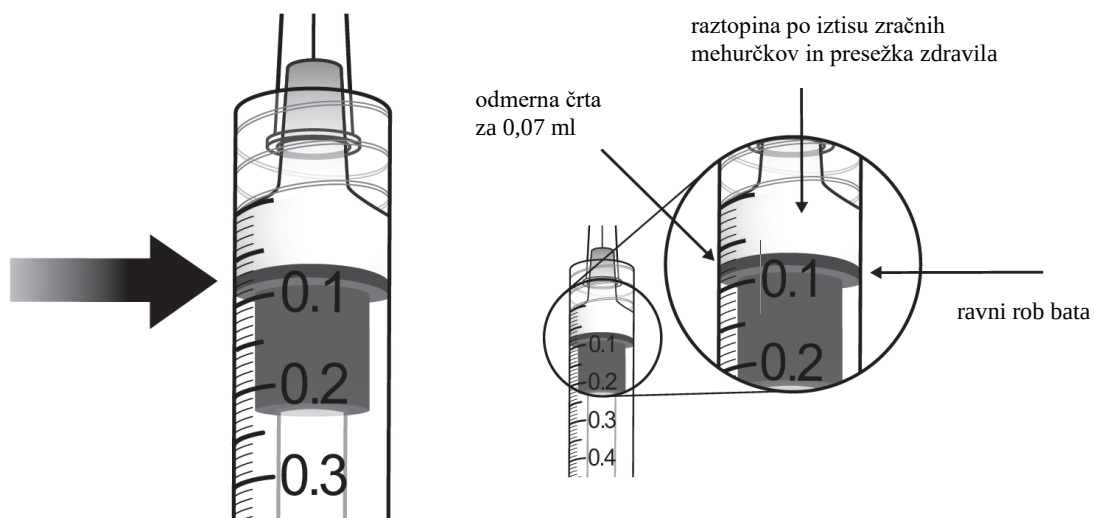
Za intravitrealno injiciranje uporabite injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm (ni priložena).

Pri uporabi igle manjše velikosti (večji G) od priporočene 30 G x 12,7 mm bo morda za injiciranje potrebna večja sila.

1.	Pred uporabo je treba raztopino za injiciranje vizualno pregledati. Ne uporabite viala, če opazite, da raztopina vsebuje delce, je motna ali spremenjene barve.	
2.	Odstranite plastično zaporko in razkužite zunanji del gumijastega zamaška viala.	
3.	Pri korakih 3–10 uporabite aseptično tehniko. Pritrdite filtrirno iglo, priloženo v škatli, na sterilno 1-ml Luer Lock brizgo.	
4.	Filtrirno iglo potisnite v sredino zamaška viala, dokler ni cela igla v viali in se konica dotakne dna ali spodnjega roba viala.	

5.	Izvlecite celotno vsebino zdravila Eylea iz vialo v brizgo. Držite vialo navpično, rahlo nagnjeno, da vsebino lažje izvlečete. Da preprečite vnos zraka, zagotovite, da je poševni del filtrirne igle potopljen v tekočino. Med izvlekom vsebine naj bo viala nagnjena tako, da je poševni del filtrirne igle še naprej potopljen v tekočino.   raztopina poševni del igle, obrnjen navzdol
6.	Prepričajte se, da je med praznjenjem vial bat potegnjen dovolj nazaj, da filtrirno iglo povsem izpraznite. Po injiciranju je treba neuporabljeno zdravilo zavreči.
7.	Filtrirno iglo odstranite in jo pravilno zavržite. Opozorilo: Filtrirne igle ne uporabite za intravitrealno injiciranje.
8.	Injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm močno privijte na Luer Lock konico brizge. 
9.	Brizgo držite z iglo navpično navzgor, in preverite, če so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh brizge. 

10. Odstranite vse mehurčke in iztisnite presežni volumen zdravila s počasnim pritiskanjem na bat, dokler se ravni rob bata ne poravna s črto na brizgi, ki označuje **0,07 ml**.



Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi aflibercept

Preden boste dobili to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Eylea in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Eylea
3. Kako boste prejeli zdravilo Eylea
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eylea
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Eylea in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Eylea

Zdravilo Eylea vsebuje učinkovino aflibercept. Spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije.

Zdravnik vam zdravilo Eylea injicira v oko za zdravljenje očesnih bolezni pri odraslih, imenovanih:

- vlažna starostna degeneracija rumene pege (makule) (vlažna AMD),
- okvara vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME),
- okvara vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapora veje mrežnične vene, zapora centralne mrežnične vene ali zapora hemicentralne veje mrežnične vene (RVO)).

Ti bolezni prizadeneta rumeno pego. Rumena pega je osrednji del za svetlobo občutljive membrane v ozadju očesa. Odgovorna je za jasen vid.

Vlažna AMD je posledica nastajanja in rasti nenormalnih krvnih žil pod rumeno pego. Te nenormalne žile lahko prepuščajo tekočino ali kri v oko. Puščajoče krvne žile, ki povzročajo otekanje rumene pege, povzročijo DME. Pri bolnikih z zaporo mrežnične vene je zamašena ena ali več krvnih žil, po katerih se prenaša kri iz mrežnice. Posledično se povečajo vrednosti VEGF, kar povzroči iztekanje tekočine v mrežnico in otekanja rumene pege (del mrežnice, ki je odgovoren za ostrino vida). To oteklino imenujemo makularni edem. Ko rumena pega zaradi tekočine nabrekne, se centralni vid zamegli.

Te bolezni lahko vplivajo na vaš vid.

Kako deluje zdravilo Eylea

Zdravilo Eylea ustavi rast novih nenormalnih krvnih žil v očesu. Zdravilo Eylea lahko prepreči slabšanje vida in pogosto izboljša že poslabšan vid.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Eylea

Zdravila Eylea ne boste prejeli, če

- ste alergični na aflibercept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),

- imate okužbo v očesu ali okolici očesa,
- imate bolečino v očesu ali pordelo oko (hudo vnetje očesa).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Eylea, se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate glavkom – očesno bolezen, ki jo povzroča visok tlak v očesu,
- so se vam kdaj pojavljali bliski svetlobe ali temne pikice pred očmi in če se nenadoma velikost ali število pikic poveča,
- ste v preteklih 4 tednih imeli kirurški poseg na očeh ali je kirurški poseg načrtovan v naslednjih 4 tednih.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite:

- pordelo oko,
- bolečino v očesu,
- povečano nelagodje,
- zamegljen vid ali poslabšano ostrino vida,
- povečano občutljivost za svetlobo.

To so lahko simptomi vnetja ali okužbe, zato vam bo zdravnik morda prenehal dajati zdravilo Eylea.

Za vas so pomembni tudi naslednji podatki:

- Varnosti in učinkovitosti zdravila Eylea pri sočasnem dajanju v obe očesi niso preučevali. Takšna uporaba lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov.
- Injiciranje zdravila Eylea lahko pri nekaterih bolnikih v 60 minutah po injiciranju povzroči povišanje očesnega tlaka. Zdravnik vam bo po vsaki injekciji izmeril očesni tlak.
- Zdravnik bo preveril druge dejavnike tveganja, ki lahko povečajo možnost za raztrganine ali odstop ene od plasti v zadnjem delu očesa. V takšnih primerih vam bo dal zdravilo Eylea posebno previdno.
- Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Eylea uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Uporaba snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Eylea, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile, kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično do tega lahko pride tudi po injiciranju zdravila Eylea v oko. Če ste imeli možgansko kap, blažjo kap ali srčni infarkt v zadnjih 6 mesecih, vam bo zdravnik dal zdravilo Eylea po premisleku.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Eylea pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, niso preučevali, ker se bolezen, za kateri je indicirano, pojavljata predvsem pri odraslih. Zato njegova uporaba v tej starostni skupini ni primerna.

Druga zdravila in zdravilo Eylea

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Eylea uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Izkušenj z uporabo zdravila Eylea pri nosečnicah je malo. Ženske ne smejo zdravila Eylea prejemati med nosečnostjo, razen če so možne koristi za žensko večje od možnega tveganja za še nerojenega otroka.
- Majhne količine zdravila Eylea lahko prehajajo v materino mleko. Učinek na dojene novorojenčke/otroke ni znan. Uporaba zdravila Eylea med dojenjem ni priporočljiva.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete nosečnost, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po prejemu zdravila Eylea se lahko pojavijo prehodne težave z vidom. Dokler imate težave z vidom, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Eylea vsebuje polisorbata 20

To zdravilo vsebuje 0,021 mg polisorbata 20 v 0,07 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Eylea

Priporočeni odmerek je 8 mg aflibercepta na injekcijo.

Vlažna AMD in DME

- Prve 3 mesece boste vsak mesec prejeli 1 injekcijo.
- Po tem lahko injekcijo prejmete na največ vsakih 6 mesecev. Zdravnik bo določil pogostnost injiciranja glede na stanje vašega očesa.
- Če vam bo zdravnik spremenil zdravljenje na zdravilo Eylea 114,3 mg/ml, se bo o pogostnosti injiciranja odločil po prvi injekciji.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene

- Prve 3 mesece boste vsak mesec prejeli 1 injekcijo.
- Po tem bo zdravnik določil pogostnost injiciranja glede na stanje vašega očesa.
- Če vam bo zdravnik spremenil zdravljenje na zdravilo Eylea 114,3 mg/ml, se bo o pogostnosti injiciranja odločil po prvi injekciji.

Način uporabe

Zdravnik vam bo zdravilo Eylea injiciral v oko (intravitrealna injekcija).

Pred injiciranjem vam bo zdravnik previdno očistil oko z razkužilom, da se prepreči okužba. Dobili boste kapljico v oko (lokalni anestetik) za zmanjšanje oziroma preprečitev bolečine zaradi injekcije.

Če ste izpustili odmerek zdravila Eylea

Čim prej se dogovorite za nov datum obiska pri zdravniku.

Preden prenehate zdravljenje z zdravilom Eylea

Posvetujte se z zdravnikom, preden prenehate z zdravljenjem. Če prenehate z zdravljenjem, se lahko poveča tveganje za izgubo vida in vaš vid se lahko poslabša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki injiciranja zdravila Eylea so povezani bodisi s samim zdravilom ali s postopkom injiciranja in večinoma prizadenejo oko.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če imate kar koli od naslednjega:

- pogosti neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov
 - motnjave leče (katarakta)
 - povišanje očesnega tlaka
 - krvavitev na očesnem ozadju (krvavitev v mrežnici)
 - krvavitev v oko (krvavitev v steklovino)
- občasen neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov
 - nekatere oblike motnjave leče (subkapsularna/nuklearna katarakta)

- odstop, raztrganine ali krvavitev na svetlobo občutljive plasti v zadnjem delu očesa, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami, ki včasih napredujejo do izgube vida (odstop ali raztrganine mrežnice)

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- alergijske reakcije
- migajoče pikice (motnjave v steklovini)
- odstop gelu podobne snovi znotraj očesa (odstop steklovine)
- zmanjšana ostrina vida
- bolečina v očesu
- krvavitev v očesu (krvavitev iz veznice)
- poškodba prozorne plasti zrkla pred šarenico (pikčasti keratitis, abrazija roženice)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- odstop ali raztrganine ene od plasti v zadnjem delu očesa, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami, ki včasih napredujejo do izgube vida (zatrganje/odstop pigmentnega epitelijske mrežnice)
- vnetje šarenice, drugih delov očesa ali gelu podobne snovi znotraj očesa (uveitis, iritis, iridociklitis, vitritis)
- nekatere oblike motnjave leče (kortikalna katarakta)
- poškodba sprednje plasti zrkla (erozija roženice)
- zamegljen vid
- bolečina v očesu na mestu injiciranja
- občutek tujka v očesu
- močnejše solzenje
- krvavitev na mestu injiciranja
- pordelost očesa
- motnjave leče
- oteklina veke
- pordelost očesa (očesna hiperemija)
- draženje na mestu injiciranja
- degeneracija na svetlobo občutljive membrane v ozadju očesa (degeneracija mrežnice)
- oteklina sprednje plasti zrkla (edem roženice)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- slepota
- resno vnetje ali okužba v očesu (endoftalmitis)
- draženje veke

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje beločnice, ki je pordela in boleča (skleritis)

Poleg zgoraj navedenih se lahko pojavijo še naslednji neželeni učinki:

- nenormalen občutek v očesu
- poškodba površine prozornega sprednjega dela očesa (poškodba roženičnega epitelijskega)
- vnetje drugih delov očesa (motnjave v sprednjem prekatu)
- motnjave leče zaradi poškodbe (travmatska katarakta)
- gnoj v očesu (hipopion)
- hude alergijske reakcije

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Eylea

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Pred uporabo lahko zaprt pretisni omot shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Eylea

- Učinkovina je aflibercept. 1 ml vsebuje 114,3 mg aflibercepta. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,184 ml raztopine. To zadostuje za enkratni odmerek 0,07 ml, ki vsebuje 8 mg aflibercepta.
- Druge sestavine zdravila so: saharoza, argininijev klorid, histidinijev klorid monohidrat, histidin, polisorbit 20, voda za injekcije.

Za več informacij glejte podpoglavje 'Zdravilo Eylea vsebuje' v poglavju 2.

Izgled zdravila Eylea in vsebina pakiranja

Zdravilo Eylea 114,3 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je raztopina za injiciranje (injekcija). Raztopina je brezbarvna do bledorumen.

Velikost pakiranja: 1 napolnjena injekcijska brizga

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

Proizvajalec

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Za dostop do informacij o tem zdravilu na spletni strani s pametno napravo preslikajte QR-kodo, ki vodi do navodila za uporabo na spletni strani <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

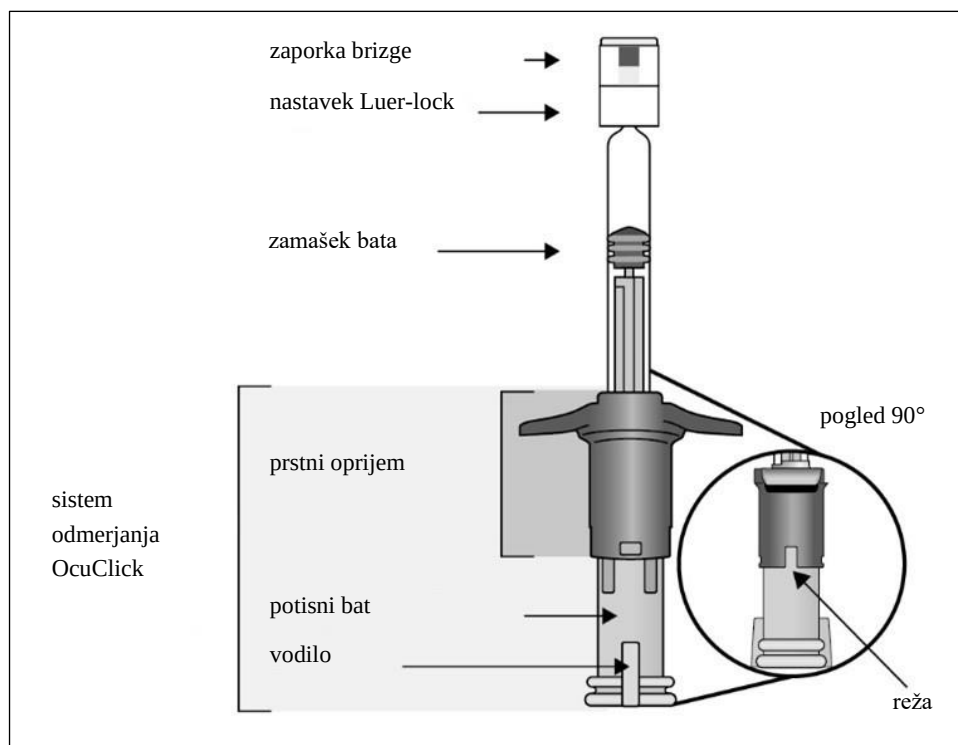
Napolnjena injekcijska brizga s sistemom odmerjanja OcuClick je samo za enkratno uporabo v enem očesu. Če se raztopino iz ene napolnjene injekcijske brizge s sistemom odmerjanja OcuClick uporabi za več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Ne uporabljajte, če je ovojnini ali pripomočkom v njej potekel rok uporabnosti, če opazite poškodbe ali znake odpiranja ovojnine.

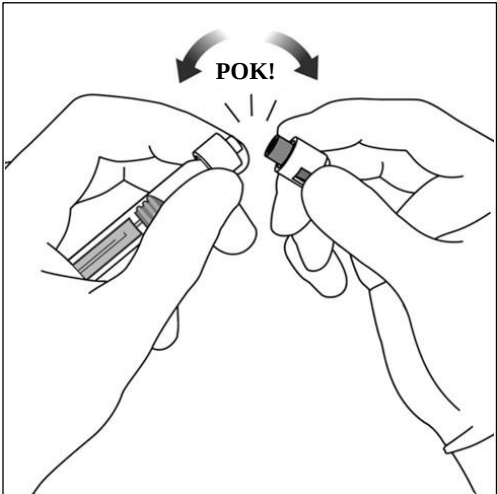
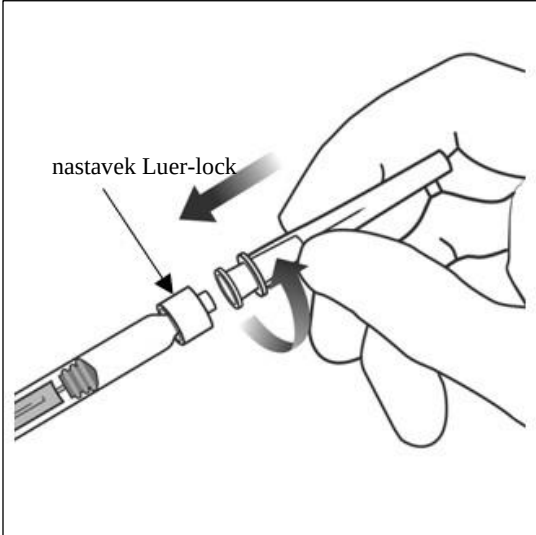
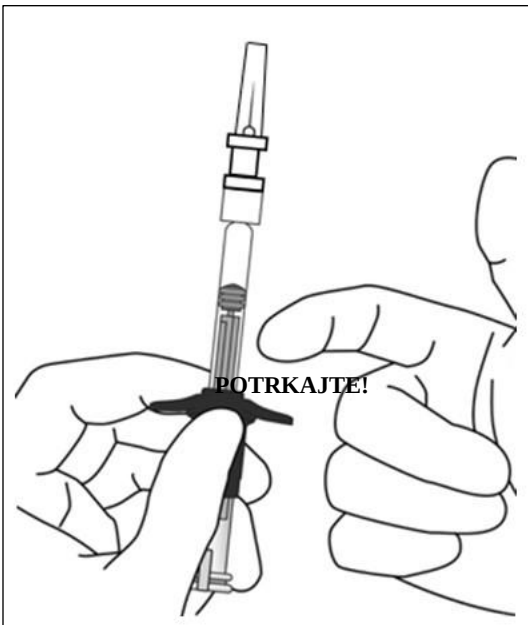
Preverite nalepko na napolnjeni injekcijski brizgi s sistemom odmerjanja OcuClick in se prepričajte, da imate jakost zdravila Eylea, ki jo nameravate uporabiti. Za odmerek 8 mg je treba uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Eylea 114,3 mg/ml.

Za intravitrealno injiciranje je treba uporabiti injekcijsko iglo 30 G × 12,7 mm (ni priložena). Pri uporabi igle manjše velikosti (večji G) od priporočene 30 G × 12,7 mm bo morda za injiciranje potrebna večja sila.

Napolnjena injekcijska brizga z vgrajenim sistemom za odmerjanje OcuClick - opis



1.	Priprava Ko ste pripravljeni na aplikacijo zdravila Eylea 114,3 mg/ml, odprite škatlo in vzemite steriliziran pretisni omot. Za zagotovitev sterilnosti vsebine previdno odstranite pretisni omot. Injekcijsko brizgo pustite na sterilnem pladnju, dokler nanjo ni potrebno pritrditi injekcijske igle. Za izvedbo korakov 2–9 uporabite aseptično tehniko.
2.	Vzemite injekcijsko brizgo Injekcijsko brizgo vzemite iz steriliziranega pretisnega omota.
3.	Preglejte injekcijsko brizgo in raztopino za injiciranje Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge, če - opazite, da so v raztopini delci, je motna ali obarvana, - je kateri koli del napolnjene injekcijske brizge s sistemom odmerjanja OcuClick poškodovan ali zrahljan, - je zaporka injekcijske brizge ločena od nastavka Luer-lock.

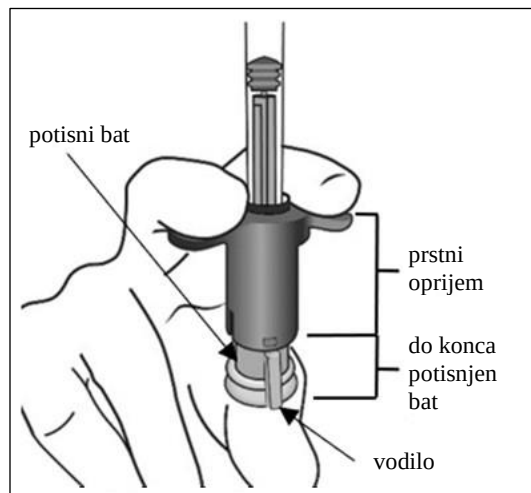
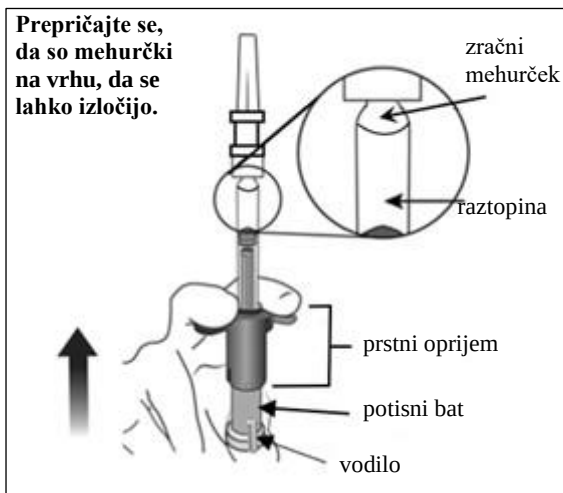
4.	Odstranite zaporko z injekcijske brizge Da boste lahko odlomili (ne odvili) zaporko z injekcijske brizge, držite injekcijsko brizgo v eni roki ter zaporko injekcijske brizge s palcem in kazalcem druge roke. Opozorilo: Potisnega bata ne vlecite nazaj. 
5.	Pritrdite iglo Injekcijsko iglo velikosti 30 G × 12,7 mm močno privijte na Luer-lock konico injekcijske brizge. 
6.	Odstranite zračne mehurčke Injekcijsko brizgo držite z iglo navzgor in preverite, če so v injekcijski brizgi mehurčki. Če vidite mehurčke, s prsti nežno potrkajte po injekcijski brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh. 

7. Iztisnite zrak in presežni volumen

Kot je razloženo spodaj, injekcijska brizga nima črt za odmerjanje ampak je zasnovana tako, da se odmerek nastavi mehansko.

Za pripravo in nastavitvev odmerka sledite naslednjim korakom.

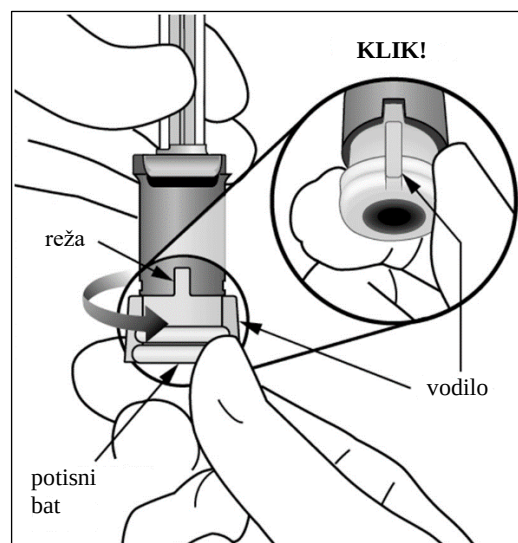
Za odstranitev vseh mehurčkov in iztis presežnega volumna zdravila počasi pritiskajte potisni bat (leva slika spodaj), dokler se ne ustavi, tj. ko vodilo na potisnem batu doseže prstni oprijem (desna slika spodaj).

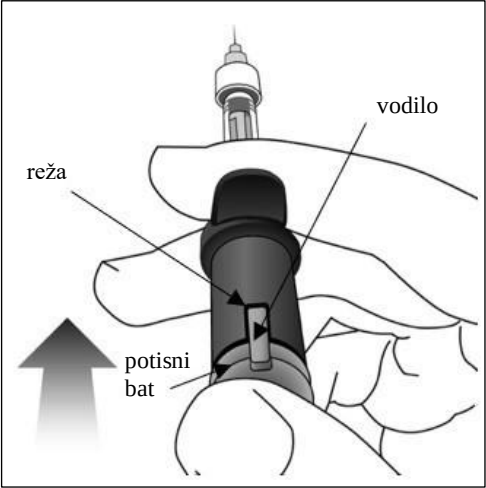


8. Nastavite odmerek

Zadnji del potisnega bata obrnite za 90 stopinj v desno ali levo, dokler se vodilo potisnega bata ne poravna z režo. Zaslišite lahko "klik".

Opozorilo: Pripomoček je zdaj pripravljen na odmerjanje. Ne pritiskajte na potisni bat preden iglo zabodete v oko.



9.	Injiciranje zdravila Iglo zabodite v oko na mestu injiciranja. Raztopino injicirajte tako, da potisni bat potiskate, dokler se ne ustavi, tj. dokler ni vodilo popolnoma v reži. Ko je vodilo v reži, ne pritiskajte več. Normalno je, da v injekcijski brizgi ostane majhna količina raztopine. 
10.	Napolnjena injekcijska brizga je namenjena za dajanje samo enega odmerka in zdravljenje samo enega očesa. Po injiciranju uporabljeno injekcijsko brizgo odvrzite v posodo za ostre odpadke.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.