

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă conține aflibercept* 40 mg.

O seringă preumplută conține un volum extractibil de cel puțin 0,09 ml, echivalent cu aflibercept cel puțin 3,6 mg. Acesta furnizează o cantitate utilizabilă pentru administrarea unei doze unice de 0,05 ml, conținând aflibercept 2 mg pentru pacienți adulți sau o doză unică a 0,01 ml, conținând aflibercept 0,4 mg pentru sugari prematuri.

*Proteina de fuziune este formată din fragmente VEGF uman (factor endotelial de creștere vasculară) din domeniile extracelulare ale receptorilor 1 și 2, fuzionate cu fragmentul Fc a IgG1 uman, obținută prin tehnologie ADN recombinantă, în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) K1.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluția este limpede, incoloră până la galben pal și izoosmotică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Eylea este indicată la adulți pentru tratamentul:

- degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică) (vezi pct. 5.1).

EYLEA este indicat la sugari prematuri pentru tratamentul

- retinopatiei de prematuritate (RP) cu boală în zona I (stadiul 1+, 2+, 3 sau 3+), zona II (stadiul 2+ sau 3+) sau RP-PA (RP posterioară agresivă).

4.2 Doze și mod de administrare

Eylea se administrează numai sub formă de injecții intravitroase.

Eylea trebuie administrată numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitroase.

Doze

DMLV forma umedă

Doza recomandată de Eylea este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.

Tratamentul cu Eylea este inițiat cu o injecție o dată pe lună, pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip „tratament și extindere”, crescând intervalele de injecție în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Nu există nicio cerință pentru monitorizarea dintre injecții. În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injecție.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injecții mai mari de patru luni sau mai mici de patru săptămâni (vezi pct. 5.1).

Edem macular secundar OVR (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată de Eylea este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.

După injecția inițială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună.

În cazul în care rezultatele vizuale și anatomice indică faptul că pacientul nu beneficiază de tratamentul continuu, Eylea trebuie întrerupt.

Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de activitate a bolii. Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult.

Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip „tratament și extindere”, crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Schema de monitorizare și tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcție de răspunsul individual al pacientului.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

Edem macular diabetic

Doza recomandată de Eylea este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.

Tratamentul cu Eylea este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru cinci administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la 2 luni sau individualizat, cu un regim de tip „tratament și extindere”, crescând de regulă intervalul de administrare a tratamentului cu ajustări de 2

săptămâni, astfel încât rezultatele funcției vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile. Există date limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Intervalele de tratament mai scurte de 4 săptămâni nu au fost studiate (vezi pct. 5.1).

Programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant.

Dacă rezultatele vizuale și anatomice indică faptul că pacientul nu prezintă beneficii prin continuarea tratamentului, administrarea Eylea trebuie oprită.

Neovascularizația coroidală miopică

Doza recomandată de Eylea este de o singură injecție intravitroasă de 2 mg aflibercept echivalent cu 0,05 ml.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă. Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.

Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

Retinopatie de prematuritate (RP)

Doza recomandată de Eylea este o injecție intravitreană unică de aflibercept 0,4 mg, echivalent cu 0,01 ml.

Tratamentul RP se inițiază cu câte o injecție unică în fiecare ochi și poate fi administrat bilateral în aceeași zi. În total, în decurs de 6 luni de la inițierea tratamentului se pot administra până la 2 injecții în fiecare ochi, dacă există semne de activitate a bolii. Intervalul dintre cele 2 doze de tratament injectate în același ochi trebuie să fie de cel puțin 4 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică și/sau renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu Eylea la pacienți cu insuficiență hepatică și/sau renală.

Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Eylea la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu sunt necesare precauții speciale. Există experiență limitată privind utilizarea la pacienți cu vârsta peste 75 ani cu EMD.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Eylea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani în alte indicații decât RP nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4). Nu există date relevante pentru utilizarea Eylea la copii și adolescenți pentru indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică.

Mod de administrare

Injecțiile intravitroase trebuie efectuate de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitroase, conform standardelor medicale și ghidurilor în vigoare. În general, trebuie să se asigure condiții adecvate de anestezie și aseptie, inclusiv administrarea locală a unui bactericid cu spectru larg (de exemplu, povidonă iodată aplicată la nivelul pielii perioculare, pleoapei și suprafeței oculare). Se recomandă dezinfecția chirurgicală a mâinilor, utilizarea mănușilor sterile, a unor câmpuri sterile și a unui specul de pleoape steril (sau echivalent).

Imediat după injectarea intravitroasă, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare. Monitorizarea adecvată poate consta în verificarea perfuzării nervului optic sau tonometrie. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru paracenteza camerei anterioare.

După injectarea intravitroasă, pacienții adulți trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (de exemplu, durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Pacienții cu RP trebuie monitorizați de către profesioniști din domeniul sănătății pentru identificarea oricăror semne care ar sugera endoftalmită (de exemplu înroșire/iritație la nivelul ochiului, secreție oculară, umflare a pleoapei, fotofobie).

De asemenea, părinții și aparținătorii trebuie instruiți să observe și să raporteze fără întârziere orice semne care ar sugera endoftalmită.

Fiecare seringă preumplută trebuie utilizată numai pentru tratamentul unui singur ochi. Extragerea dozelor multiple dintr-o singură seringă preumplută poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție.

Adulți

Seringa preumplută conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție injectabilă). Volumul extractibil dintr-o seringă este cantitatea care poate fi eliminată din seringă și nu se folosește în totalitate. Pentru Eylea seringă preumplută, volumul extractibil este de cel puțin 0,09 ml. **Volumul în exces trebuie eliminat înainte de injectarea dozei recomandate** (vezi pct. 6.6).

Injectarea întregului volum al seringii preumplute poate duce la supradozaj. Pentru a elimina bulele de aer din seringă împreună cu volumul în exces de medicament se va împinge pistonul astfel încât **să se alinieze baza acestuia (nu vârful pistonului) cu linia de dozare a seringii** (echivalent cu 0,05 ml, ce conțin 2 mg aflibercept) (vezi pct. 4.9 și 6.6).

Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal în direcția centrului globului ocular. Apoi se administrează volumul injectabil de 0,05 ml; pentru injecțiile ulterioare trebuie să se utilizeze o zonă sclerală diferită.

După injectare, orice medicament neutilizat trebuie eliminat.

Copii și adolescenți

Pentru tratamentul sugarilor prematuri trebuie utilizat dispozitivul de administrare pediatrică PICLEO împreună cu seringă preumplută, pentru administrarea unei doze unice de aflibercept 0,4 mg (echivalent cu 0,01 ml soluție injectabilă) (vezi pct. 6.6).

Acul pentru injecție trebuie introdus în ochi la o distanță de 1,0-2,0 mm de limb, acul fiind orientat către nervul optic.

După injectare, orice medicament neutilizat trebuie eliminat.

Pentru manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată.

Inflamație intraoculară activă, severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții asociate injectării intravitroase

Injectiile intravitroase, inclusiv cele cu Eylea, au fost asociate cu endoftalmită, inflamație intraoculară, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură de retină și cataractă traumatică iatrogenă (vezi pct. 4.8). Atunci când se administrează Eylea, trebuie utilizate întotdeauna tehnici de injectare aseptice adecvate. În plus, pacienții trebuie monitorizați în timpul săptămânii după injectare, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariției unei infecții.

Pacienții adulți trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptom care sugerează o endoftalmită sau oricare dintre evenimentele menționate mai sus.

Pacienții cu RP trebuie monitorizați de către profesioniștii din domeniul sănătății pentru identificarea oricăror simptome care ar sugera endoftalmită (cum ar fi, înroșire/iritație a ochiului, secreții oculare, umflare a pleoapei, fotofobie).

De asemenea, părinții și aparținătorii trebuie instruiți să observe și să raporteze fără întârziere orice semne care ar sugera endoftalmită.

Seringa preumplută conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalentă cu 0,05 ml) pentru pacienți adulți. Volumul în exces trebuie eliminat înainte de administrare (vezi pct. 4.2 și 6.6).

Seringa preumplută conține mai mult decât doza recomandată de 0,4 mg (echivalentă cu 0,01 ml) pentru sugari prematuri (vezi pct. 6.6). Seringa preumplută trebuie utilizată împreună cu dispozitivul de administrare pediatrică PICLEO, pentru a evita administrarea unui volum mai mare decât cel recomandat, ceea ce ar putea duce la creșterea presiunii intraoculare (vezi pct. 4.9 și 6.6). S-au observat creșteri ale presiunii intraoculare în decurs de 60 de minute de la administrarea unei injecții intravitroase, inclusiv la cele cu Eylea (vezi pct. 4.8). Sunt necesare precauții speciale la pacienți cu glaucom insuficient controlat prin tratament (nu se injectează Eylea dacă presiunea intraoculară este ≥ 30 mmHg). În toate cazurile, atât presiunea intraoculară cât și perfuzia la nivelul rădăcinii nervului optic trebuie monitorizate și tratate corespunzător.

Imunogenitate

Deoarece este o proteină folosită în scop terapeutic există potențial de imunogenitate în cazul administrării de Eylea (vezi pct. 4.8). Pacienții ar trebui instruiți să raporteze orice semn sau simptom de inflamație intraoculară, cum ar fi durere, fotofobie sau roșeață, care ar putea fi semne clinice atribuite hipersensibilității.

Efecte sistemice

Reacțiile adverse sistemice includ hemoragii, altele decât cele oculare, și evenimente tromboembolice arteriale care au fost raportate după administrarea intravitroasă a inhibitorilor VEGF și există un risc teoretic ca acestea să fie legate de inhibarea VEGF. Există date limitate privind siguranța tratamentului la pacienții cu OVCR, ORVR, EMD sau NVC miopică cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente ischemice tranzitorii sau infarct miocardic în ultimele 6 luni. Trebuie exercitată precauție în cazul în care sunt tratați acești pacienți.

Alte informații:

Similar altor tratamente intravitroase anti-VEGF pentru DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică, următoarele informații sunt, de asemenea, valabile:

- Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Eylea administrat concomitent la ambii ochi nu au fost studiate în mod sistematic (vezi pct. 5.1). Dacă tratamentul bilateral este efectuat în același timp, acest lucru poate duce la o expunere sistemică crescută ceea ce poate crește riscul reacțiilor adverse sistemice.

- Utilizarea concomitentă a altor anti-VEGF (factorul de creștere al endoteliului vascular)
Nu există date disponibile referitoare la utilizarea concomitentă a Eylea cu alte medicamente anti-VEGF (sistemice sau oculare).
- Factorii de risc asociați cu apariția unei rupturi la nivelul epiteliului pigmentar al retinei după tratamentul anti-VEGF pentru DMLV forma umedă includ detașarea mare și/sau profundă a epiteliului pigmentar al retinei. Inițierea tratamentului cu Eylea trebuie efectuată cu precauție la pacienții care prezintă acești factori de risc privind rupturile epiteliului pigmentar al retinei.
- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforații maculare în stadiul 3 sau 4.
- În cazul rupturii de retină tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat până la vindecarea țesutului epitelial al retinei.
- Tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat mai devreme de momentul în care este programată administrarea următoarei doze, în cazul:
 - scăderii celei mai bune acuități vizuale corectate (BAVC) cu ≥ 30 litere comparativ cu ultima verificare a acuității vizuale
 - unei hemoragii subretiniene care a inclus centrul foveei sau dacă suprafața hemoragiei este $\geq 50\%$ din toată aria lezată.
- Tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat mai devreme de 28 de zile înainte sau după planificarea sau efectuarea unei intervenții chirurgicale intraoculare.
- Eylea nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul potențial pentru făt (vezi pct. 4.6).
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima injecție intravitroasă cu aflibercept (vezi pct. 4.6).
- Experiența clinică în tratamentul pacienților cu OVCR și ORVR ischemic este limitată. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu semne clinice de pierdere ireversibilă ischemică a funcției vizuale.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile la adulți sunt valabile și la sugarii prematuri cu RP. Profilul de siguranță pe termen lung la sugarii prematuri nu a fost stabilit.

Grupe de pacienți pentru care există date limitate

Există doar o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul pacienților cu EMD determinat de diabetul zaharat de tip I sau al pacienților diabetici cu o valoare a HbA1c peste 12% sau cu retinopatie diabetică proliferativă.

Eylea nu a fost studiat la pacienții cu infecții sistemice active sau la pacienții cu afecțiuni concomitente oculare, cum ar fi dezlipirea de retină sau gaura maculară. De asemenea, nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu Eylea la pacienții diabetici cu hipertensiune arterială necontrolată. Această lipsă a informațiilor trebuie luată în considerare de către medic atunci când tratează acești pacienți.

Pentru NVC miopică, nu există experiență privind utilizarea Eylea în tratamentul pacienților care nu aparțin rasei galbene, al pacienților la care s-a efectuat anterior tratament pentru NVC miopică și al pacienților cu leziuni extrafoveale.

Informații referitoare la excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu s-a studiat utilizarea suplimentară a tratamentului fotodinamic (TFD) cu verteporfină și Eylea, deci un profil de siguranță nu este stabilit încă.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima injecție intravenoasă cu aflibercept (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aflibercept la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate embrionofetală (vezi pct. 5.3).

Cu toate că expunerea sistemică după administrarea oculară este foarte scăzută, Eylea nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Pe baza unor date foarte limitate la om, aflibercept poate fi excretat în laptele uman la niveluri scăzute. Aflibercept este o moleculă proteică mare și cantitatea de medicament absorbită de copil este de așteptat să fie minimă. Efectele aflibercept asupra nou-născutului/sugarului alăptat sunt necunoscute.

Ca o măsură de precauție, alăptarea nu este recomandată în timpul utilizării Eylea.

Fertilitatea

Rezultatele provenite din studiile la animale, constând în expunere sistemică crescută, indică faptul că aflibercept poate afecta fertilitatea masculină și feminină (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează asemenea efecte după administrarea intraoculară și expunere sistemică foarte scăzută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Injecția cu Eylea are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza tulburărilor vizuale temporare asociate cu administrarea injecțiilor sau examinarea oculară. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să manipuleze utilaje până când funcția lor vizuală nu s-a restabilit suficient.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Populația de siguranță a fost constituită din 3102 pacienți, în opt studii clinice de fază III. Dintre aceștia, 2501 pacienți au fost tratați cu doza recomandată de 2 mg.

Reacțiile adverse oculare grave la nivelul ochiului evaluat în cadrul studiului, asociate cu procedura de injectare au apărut la mai puțin de 1 din 1900 injectări intravitroase cu Eylea și au inclus: orbire, endoftalmită, dezlipire de retină, cataractă traumatică, cataractă, hemoragie vitroasă, dezlipire de corp vitros și creșterea presiunii intraoculare (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent (apărute la cel puțin 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat Eylea) au fost: hemoragie conjunctivală (25%), hemoragie retiniană (11%), scăderea

acuității vizuale (11%), durere oculară (10%), cataractă (8%), creșterea presiunii intraoculare (8%), dezlipire de corp vitros (7%) și flocoanele intravitroase (7%).

Rezumatul reacțiilor adverse – lista tabelară

Datele privind siguranța, descrise mai jos, includ toate reacțiile adverse provenite din cele opt studii clinice de fază III, în indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică, cu o posibilitate rezonabilă de cauzalitate legată de procedura de injectare sau de medicament.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Toate reacțiile adverse la medicament asociate tratamentului, raportate la pacienți în studii clinice de fază III (date cumulate din studiile clinice de fază III pentru indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică) sau în timpul supravegherii după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate***	
Tulburări oculare	Scăderea acuității vizuale, Hemoragie retiniană Hemoragie conjunctivală, Durere oculară	Ruptura epitelului retinian pigmentar*, Dezlipirea epitelului retinian pigmentar, Degenerare retiniană, Hemoragie vitroasă, Cataractă, Cataractă corticală, Cataractă nucleară, Cataractă subcapsulară, Eroziune corneeană, Abraziune corneeană, Creșterea presiunii intraoculare, Vedere încețoșată, Flocoane intravitroase, Dezlipire de corp vitros, Durere la locul de injecție, Senzație de corpi străini la nivel ocular, Hiperlacrimație, Edem palpebral, Hemoragie la locul de injecție, Keratită punctată, Hiperemie conjunctivală, Hiperemie oculară.	Endoftalmită**, Dezlipire de retină, Ruptură de retină, Irită, Uveită Iridociclită, Opacități lenticulare, Defecte ale epitelului corneean, Iritație la locul de injecție, Senzație anormală în ochi, Blefarită, Congestie a camerei anterioare, Edem cornean	Cecitate, Cataractă traumatică, Vitrită, Hipopion

* Tulburări cunoscute a fi asociate cu DMLV forma umedă. Observate numai în studiile efectuate la pacienții cu DMLV forma umedă. Tulburări cunoscute a fi asociate cu DMLV forma umedă. Observate numai în studiile efectuate la pacienții cu DMLV forma umedă.

** Endoftalmite de cultură pozitivă și cultură negativă

*** În timpul perioadei de după punerea pe piață, raportările de hipersensibilitate au inclus erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, și cazuri izolate de reacții anafilactice severe/ reacții anafilactice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Într-un studiu clinic de fază III efectuat la pacienții cu DMLV forma umedă a fost observată o incidență crescută a hemoragiilor conjunctivale la pacienții tratați cu medicamente antiagregante. Această incidență crescută a fost comparabilă cu cea apărută la pacienții tratați cu ranibizumab și Eylea.

Evenimentele arteriale tromboembolice (EAT) sunt evenimente adverse potențial corelate cu inhibiția sistemică a VEGF. Există un risc teoretic de evenimente arteriale tromboembolice,

inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, în urma administrării intravitroase de inhibitori ai VEGF.

A fost observată o rată scăzută a incidenței evenimentelor tromboembolice arteriale în studiile clinice cu Eylea la pacienții cu DMLV, EMD, OVR, NVC miopică și RP. Referitor la toate indicațiile, nu a fost observată nicio diferență notabilă între grupurile tratate cu aflibercept și grupurile comparator respective.

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există un risc potențial de imunogenitate în cazul administrării Eylea.

Copii și adolescenți

Siguranța Eylea în tratamentul RP a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază III, cu durata de 6 luni, care a inclus 75 sugari prematuri tratați cu aflibercept 0,4 mg la momentul inițial. Profilul de siguranță pe termen lung la sugarii prematuri nu a fost stabilit.

Reacțiile adverse raportate la mai mult de un pacient tratat cu aflibercept 0,4 mg au fost dezlipire de retină, hemoragie retiniană, hemoragie conjunctivală, hemoragie la locul de administrare a injecției, creșterea presiunii intraoculare și edem palpebral.

Reacțiile adverse stabilite pentru indicațiile la adulți se consideră aplicabile și la sugarii prematuri cu RP, deși nu toate au fost observate în studiul de fază III.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, s-au utilizat doze de până la 4 mg la intervale lunare și au apărut cazuri izolate de supradozaj la doze de 8 mg.

Supradozajul cu un volum crescut de soluție injectabilă poate crește presiunea intraoculară. Prin urmare, în cazul supradozajului trebuie monitorizată presiunea intraoculară și trebuie inițiat tratamentul adecvat de către medicul curant, dacă acest lucru este considerat necesar (vezi pct. 6.6).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente oftalmologice / Medicamente antineovascularizație
Codul ATC: S01LA05

Aflibercept este o proteină recombinantă de fuziune, formată din porțiuni ale domeniilor extracelulare ale receptorilor 1 și 2 ai VEGF uman, fuzionate cu porțiunea Fc a IgG1 umane.

Aflibercept este obținut prin tehnologie ADN recombinantă în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) K1.

Aflibercept acționează ca un receptor capcană, solubil, care se leagă de VEGF-A și de factorul placentar de creștere (PIGF), cu afinitate superioară receptorilor naturali ai acestora și, astfel, poate inhiba legarea și activarea acestor receptori înrudiți ai VEGF.

Mecanism de acțiune

Factorul A endotelial de creștere vasculară (VEGF-A) și factorul placentar de creștere (PlGF) sunt membri ai familiei VEGF a factorilor angiogenici, care pot acționa ca factori puternici mitogeni, chemotactici și de permeabilitate vasculară pentru celulele endoteliale. VEGF acționează prin intermediul a doi receptori ai tirozin kinazelor, VEGFR-1 și VEGFR-2, prezenți pe suprafața celulelor endoteliale. PlGF se leagă numai de VEGFR-1, prezent de asemenea pe suprafața leucocitelor. Activarea în exces a acestor receptori de către VEGF-A poate determina apariția neovascularizației patologice și creșterea permeabilității vasculare. În aceste procese, PlGF poate acționa sinergic cu VEGF-A și este cunoscut, de asemenea, ca promotor al infiltrației leucocitare și inflamației vasculare.

Efecte farmacodinamice

DMLV forma umedă

DMLV forma umedă se caracterizează prin apariția neovascularizației patologice coroidale (NVC). Scurgerea sângelui și lichidelor de la nivelul NVC poate provoca îngroșare retiniană sau edem retinian și/sau hemoragie sub-/intraretiniană, ceea ce duce la pierderea acuității vizuale.

La pacienții tratați cu Eylea (o injecție administrată lunar, timp de trei luni consecutiv, urmată de o injecție la intervale de 2 luni), grosimea centrală a retinei [GCR] a scăzut curând după inițierea tratamentului și dimensiunea medie a leziunii NVC a scăzut, ceea ce confirmă rezultatele observate în cazul administrării ranibizumabului lunar în doză de 0,5 mg.

În studiul clinic VIEW1 s-au evidențiat scăderi medii ale GCR la tomografia în coerență optică (TCO) a scăderii medii ale îngroșării retinei (-130 și -129 microni în săptămâna 52 pentru grupele de studiu la care s-a administrat Eylea 2 mg la intervale de 2 luni și, respectiv, ranibizumab 0,5 mg administrat lunar). De asemenea, la momentul săptămânii 52 în cadrul studiului clinic VIEW2, TCO a evidențiat scăderi medii ale GCR (-149 și -139 microni pentru grupele de studiu la care s-au administrat Eylea 2 mg la intervale de 2 luni și, respectiv, ranibizumab 0,5 mg administrat lunar). Scăderea dimensiunii NVC și scăderea GCR au fost în general menținute în al doilea an al studiilor.

Studiul clinic ALTAIR, efectuat la pacienți japonezi, cu DMLV forma umedă, naivi la tratament, arată rezultate similare cu ale studiilor VIEW, folosind 3 injecții lunare inițiale, de 2 mg Eylea, urmate de o injecție după alte 2 luni, iar apoi continuat cu un regim de tip „tratament și extindere” cu intervale de tratament variabile (ajustări de 2 sau 4 săptămâni) până la un interval de maximum 16 săptămâni, conform criteriilor specificate anterior. În săptămâna 52, au existat scăderi medii ale grosimii centrale a retinei (GCR) la TCO, de -134,4 și -126,1 microni pentru grupul cu ajustare de 2 săptămâni și respectiv grupul cu ajustare de 4 săptămâni. Proporția pacienților fără fluid la TCO în săptămâna 52 a fost de 68,3% și 69,1% în grupurile cu ajustare de 2 și respectiv 4 săptămâni. În general, scăderea GCR s-a păstrat în ambele brațe ale studiului ALTAIR în al doilea an.

Studiul clinic ARIES a fost proiectat pentru explorarea non-inferiorității unui regim de doze de tipul tratament și extindere cu Eylea 2 mg inițiat imediat după administrarea inițială a 3 injecții lunare și o injecție suplimentară după 2 luni versus un regim de doze de tipul tratament și extindere inițiat la un an după tratament. Pentru pacienții care aveau nevoie de doze mai frecvente decât Q8, cel puțin o dată pe parcursul studiului, GCR a rămas mărită, dar scăderea medie a GCR de la nivelul de bază la săptămâna 104 a fost -160,4 microni, similară cu cea a pacienților tratați la Q8 sau intervale mai puțin frecvente.

Edem macular secundar OVCR și ORVR

În OVCR și ORVR apare ischemia retiniană, aceasta semnalând eliberarea VEGF care, la rândul său, destabilizează joncțiunile compacte și stimulează proliferarea celulelor endoteliale. Reglarea

ascendentă a VEGF este asociată cu ruperea barierei hemato-retiniene, permeabilitate vasculară crescută, edem retinian și complicații ale neovascularizației.

La pacienții tratați cu o injecție de Eylea 2 mg lunar, timp de 6 luni consecutiv, s-a observat un răspuns consistent, rapid și intens în ceea ce privește morfologia (măsurată prin îmbunătățirea medie a GCR). În săptămâna 24, reducerea GCR a fost statistic superioară față de grupul de control, în toate cele 3 studii clinice (COPERNICUS în OVCR: -457 vs. -145 micrometri; GALILEO în OVCR: -449 vs. -169 micrometri; VIBRANT în ORVR: -280 vs. -128 micrometri).

Această reducere a GCR față de momentul inițial s-a menținut până la sfârșitul fiecărui studiu clinic, săptămâna 100 în studiul clinic COPERNICUS, săptămâna 76 în studiul clinic GALILEO și săptămâna 52 în studiul clinic VIBRANT.

Edem macular diabetic

Edemul macular diabetic este o consecință a retinopatiei diabetice și se caracterizează prin creșterea permeabilității vasculare și deteriorarea capilarelor retiniene, care poate duce la pierderea acuității vizuale.

La pacienții tratați cu Eylea, cea mai mare parte dintre aceștia având diagnostic de diabet zaharat de tip 2, s-a observat un răspuns rapid și intens în ceea ce privește morfologia (GCR, scorul DRSS).

În studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}, scăderile medii semnificativ statistic mai mari ale GCR față de valoarea inițială în săptămâna 52 au fost observate la pacienții tratați cu Eylea comparativ cu pacienții din grupul de control cu laser, fiind de -192,4 micrometri și -183,1 micrometri pentru grupurile tratate cu Eylea 2Q8 și, respectiv, -66,2 micrometri și -73,3 micrometri pentru grupurile de control. În săptămâna 100, scăderea s-a menținut, cu -195,8 micrometri și -191,1 micrometri pentru grupurile tratate cu Eylea 2Q8 și respectiv cu -85,7 și -83,9 micrometri pentru grupurile de control, în studiile VIVID^{DME} și VISTA^{DME}.

În studiile VIVID^{DME} și VISTA^{DME}, o îmbunătățire ≥ 2 trepte a scorului DRSS (Scorul severității retinopatiei diabetice) a fost evaluată în manieră prespecificată. Scorul DRSS a putut fi clasificat pe grade la 73,7% dintre pacienții din studiul VIVID^{DME} și la 98,3% dintre pacienții din studiul VISTA^{DME}. În săptămâna 52, la 27,7% și 29,1% dintre pacienții din grupurile tratate cu Eylea 2Q8 și la 7,5% și 14,3% dintre pacienții din grupurile de control s-a înregistrat o îmbunătățire ≥ 2 trepte a scorului DRSS. În săptămâna 100, procentele respective au fost de 32,6% și 37,1% dintre pacienții din grupurile tratate cu Eylea 2Q8 și 8,2% și 15,6% dintre pacienții din grupurile de control.

Studiul clinic VIOLET a comparat trei regimuri diferite de dozare a Eylea 2mg pentru tratamentul EMD după cel puțin un an de tratament la intervale fixe, când tratamentul a fost inițiat cu 5 doze lunare consecutive urmate de doze la fiecare 2 luni. În săptămâna 52 și săptămâna 100 ale studiului, adică al doilea și al treilea an de tratament, media schimbărilor GCR era similară din punct de vedere clinic pentru "tratament și extindere" (2T&E), *pro re nata* (2PRN) și 2Q8, respectiv cu variații de -2,1, 2,2 și -18,8 micrometri în săptămâna 52 și variații de 2,3, -13,9 și -15,5 micrometri în săptămâna 100.

Neovascularizație coroidală miopică

Neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică) este o cauză frecventă a pierderii vederii la adulții cu miopie patologică. Aceasta apare ca mecanism de vindecare a leziunilor, în urma ruperii membranei Bruch și reprezintă cel mai dăunător eveniment pentru vedere în miopia patologică.

La pacienții tratați cu Eylea în studiul clinic MYRROR (o injecție administrată la începutul terapiei, fiind administrate injecții suplimentare în cazul persistenței sau al recurenței bolii), GCR s-a diminuat la scurt timp după inițierea tratamentului fiind în favoarea tratamentului cu Eylea în săptămâna 24 (-79 micrometri pentru grupul tratat cu Eylea 2 mg și, respectiv, -4 micrometri pentru grupul de control), care s-a menținut până în săptămâna 48. În plus, leziunea NVC medie s-a redus.

Eficacitate și siguranță clinică

DMLV forma umedă

Siguranța și eficacitatea clinică a Eylea au fost evaluate în două studii randomizate, multicentrice, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlate activ, la pacienți cu DMLV forma umedă (VIEW1 și VIEW2) cu un număr total de 2412 pacienți tratați și evaluați în vederea stabilirii eficacității (1817 pacienți la care s-a administrat Eylea). Vârsta pacienților a variat de la 49 ani la 99 ani, cu o medie de 76 ani. În aceste studii clinice, aproximativ 89% (1,616/1,817) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, iar aproximativ 63% (1,139/1,817) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. În cadrul fiecărui studiu, pacienții au fost repartizați randomizat, în raport de 1:1:1:1, la unul din cele 4 regimuri de dozaj:

- 1) Eylea administrat în doză de 2 mg la intervale de 8 săptămâni, după administrarea a 3 doze inițiale la intervale lunare (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administrat în doză de 2 mg la intervale de 4 săptămâni (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea administrat în doză de 0,5 mg la intervale de 4 săptămâni 4 (Eylea 0,5Q4); și
- 4) ranibizumab administrat în doză de 0,5 mg la intervale de 4 săptămâni (ranibizumab 0,5Q4).

În al doilea an al studiilor, pacienților li s-a administrat în continuare doza la care au fost inițial repartizați randomizat, dar cu un program modificat de administrare a dozelor, pe baza evaluării rezultatelor vizuale și anatomice, cu un interval maxim de dozaj de 12 săptămâni, definit de protocol.

În ambele studii, obiectivul principal al eficacității a fost procentul pacienților din grupele de studiu, care și-au menținut acuitatea vizuală, de exemplu pierderea a mai puțin de 15 litere din acuitatea vizuală în săptămâna 52, de la momentul inițial.

În studiul clinic VIEW1, în săptămâna 52, 95,1% dintre pacienții din grupul tratat cu Eylea 2Q8 au menținut acuitatea vizuală, comparativ cu 94,4% dintre pacienții în grupul căruia s-a administrat ranibizumab 0,5Q4.

În studiul clinic VIEW2, în săptămâna 52, 95,6% dintre pacienții din grupul tratat cu Eylea 2Q8 și-au menținut acuitatea vizuală, comparativ cu 94,4% dintre pacienții în grupul căruia s-a administrat ranibizumab 0,5Q4. În ambele studii, tratamentul cu Eylea s-a dovedit a fi non-inferior și echivalent din punct de vedere clinic cu grupul căruia s-a administrat ranibizumab 0,5Q4.

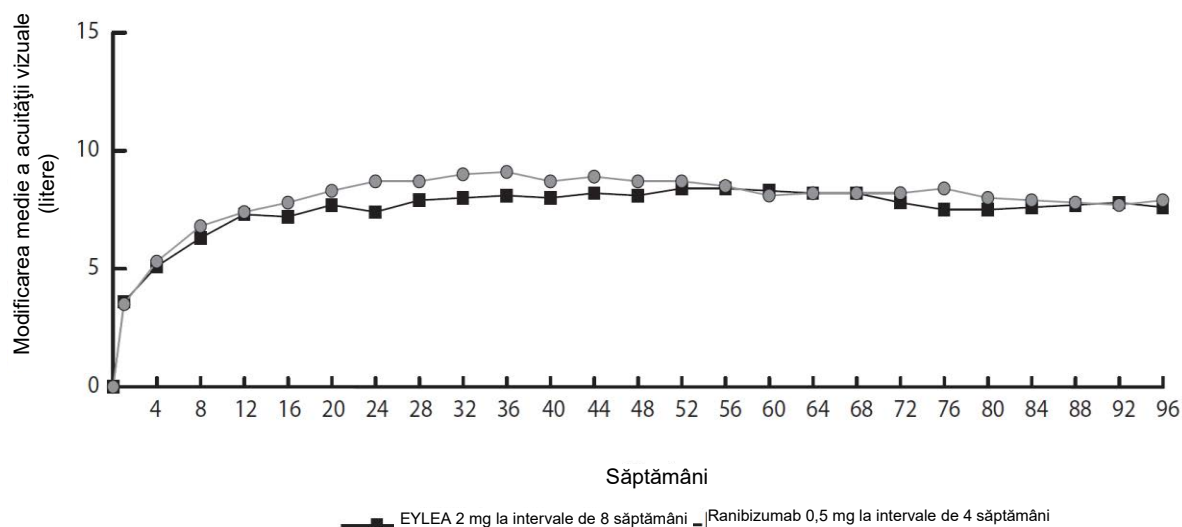
Rezultatele detaliate provenite din analiza centralizată a ambelor studii sunt prezentate în Tabelul 2 și Figura 1 de mai jos.

Tabelul 2: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 (analiză primară) și în săptămâna 96; date combinate provenite din studiile VIEW1 și VIEW2^{B)}

Rezultat privind eficacitatea	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg la intervale de 8 săptămâni, după administrarea a 3 doze inițiale la intervale lunare) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg la intervale de 4 săptămâni) (N = 595)	
	Săptămâna 52	Săptămâna 96	Săptămâna 52	Săptămâna 96
Numărul mediu de injecții	7,6	11,2	12,3	16,5
Numărul mediu de injecții din săptămâna 52 până în săptămâna 96		4,2		4,7
Procentul pacienților cu < 15 litere pierdute față de momentul inițial SPP ^{A)}	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Diferență ^{C)} (ÎI95%) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS ^{A)} față de momentul inițial	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferența în media celor mai mici pătrate ^{A)} (litere ETDRS) ^{C)} (ÎI95%) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Procentul pacienților cu ≥ 15 litere câștigate față de momentul inițial	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferență ^{C)} ÎI(95%) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

- ^{A)} AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)
LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA
SPP: Set Per Protocol (set pentru fiecare protocol)
- ^{B)} Setul complet de analiză (FAS), Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) pentru toate analizele, cu excepția procentului de pacienți la care acuitatea vizuală a fost menținută în săptămâna 52, reprezentând setul pentru fiecare protocol (PPS)
- ^{C)} Diferența este reprezentată de valoarea grupului cu Eylea minus valoarea grupului cu ranibizumab. O valoare pozitivă favorizează Eylea.
- ^{D)} Intervalul de încredere (ÎI) calculat prin aproximare normală
- ^{E)} După inițierea tratamentului cu doze administrate la intervale de trei luni
- ^{F)} Un interval de încredere complet superior valorii de -10% indică non-inferioritatea Eylea față de ranibizumab

Figura 1. Modificarea medie a acuității vizuale de la momentul inițial până în săptămâna 96 pentru datele centralizate provenite din studiile View1 și View2



În analiza datelor centralizate provenite din studiile VIEW1 și VIEW2, Eylea a demonstrat modificări semnificative din punct de vedere clinic față de momentul inițial, conform Chestionarului privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI VFQ-25), fără diferențe semnificative clinic față de ranibizumab. Importanța acestor modificări a fost similară celor observate în studiile publicate, corespunzând unui câștig de 15 litere din acuitatea vizuală optim corectată (AVOC).

În al 2-lea an al studiilor, eficacitatea s-a menținut, în general, conform ultimei evaluări din săptămâna 96, și 2-4% dintre pacienți au necesitat administrarea lunară a tuturor injecțiilor, iar 1/3 dintre pacienți au necesitat cel puțin o injecție la un interval de tratament de numai o lună.

Scăderile medii ale zonei NVC au fost evidente la toate grupele de tratament în ambele studii.

Rezultatele privind eficacitatea în toate subgrupele care au putut fi evaluate (de exemplu vârstă, sex, rasă, acuitate vizuală la momentul inițial, tipul leziunii, mărimea leziunii) în fiecare studiu și în analiza combinată au confirmat rezultatele în populația generală.

ALTAIR a fost un studiu multicentric de 96 de săptămâni, randomizat, deschis, efectuat la 247 pacienți japonezi cu DMLV forma umedă, naivi la tratament, dezvoltat pentru a evalua eficacitatea și siguranța Eylea după două intervale (2 săptămâni și 4 săptămâni) de ajustare a unui regim de tip „tratament și extindere”.

Tuturor pacienților li s-au administrat doze lunare de 2 mg Eylea, timp de 3 luni, urmate de o injecție după un interval de 2 luni. În săptămâna 16, pacienții au fost randomizați 1:1 în două grupuri de tratament: 1) Eylea „tratament și extindere” cu ajustări la 2 săptămâni și 2) Eylea „tratament și extindere” cu ajustări la 4 săptămâni. Decizia de a extinde sau a scurta intervalele de tratament a fost luată în funcție de criteriile vizuale și/sau anatomice definite de protocol, cu un interval de tratament de maximum 16 săptămâni pentru ambele grupuri.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost schimbarea medie a AVOC de la nivelul de bază la săptămâna 52. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost reprezentate de proporția de pacienți ce nu au pierdut ≥ 15 litere și proporția de pacienți care au câștigat cel puțin 15 litere din AVOC de la nivelul de bază la săptămâna 52.

În săptămâna 52, pacienții din brațul de „tratament și extindere” cu ajustări la 2 săptămâni au obținut un câștig mediu de 9,0 litere din nivelul de bază, comparativ cu 8,4 litere pentru cei din grupul cu ajustare la 4 săptămâni [diferența medie LS în litere (95% ÎI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Proporția de pacienți care nu au pierdut ≥ 15 litere în cele două brațe de tratament a fost similară (96,7% la grupul cu ajustare la 2 săptămâni și 95,9% la 4 săptămâni). Proporția de

pacienți care au avut un câștig ≥ 15 litere în săptămâna 52 a fost 32,5% în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și 30,9% în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. Proporția de pacienți la care s-a extins intervalul de tratament la 12 săptămâni sau mai mult a fost 42,3% în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și 49,6% în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. Suplimentar, în grupul cu ajustare la 4 săptămâni, la 40,7% din pacienți s-a extins intervalul de tratament la 16 săptămâni. La ultima vizită până la săptămâna 52, 56,8% și 57,8% dintre pacienții din grupurile cu ajustare la 2 și respectiv 4 săptămâni au avut următoarea injecție programată la un interval de 12 săptămâni sau mai mare.

În al doilea an de studiu, în general eficacitatea s-a păstrat până la și incluzând ultima evaluare din săptămâna 96, cu un câștig mediu față de nivelul de bază de 7,6 litere în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și de 6,1 litere în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. Proporția de pacienți la care s-a extins intervalul de tratament la 12 săptămâni sau peste acest interval a fost de 56,9% în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și de 60,2% în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. La ultima vizită, înainte de săptămâna 96, la 64,9% și 61,2% dintre pacienții din grupul cu ajustare la 2 și respectiv 4 săptămâni a fost planificată următoarea injecție la un interval de 12 săptămâni sau mai mare. În timpul celui de-al doilea an de tratament, pacienților din cele două grupuri cu ajustare la 2 și respectiv 4 săptămâni li s-au administrat în medie 3,6 și, respectiv 3,7 injecții. Pentru perioada de 2 ani de tratament, pacienților li s-a administrat o medie de 10,4 injecții.

Profilurile de siguranță oculară și sistemică au fost similare cu siguranța observată în studiile pivot VIEW1 și VIEW2.

ARIES a fost un studiu cu o durată de 104 săptămâni, multicentric, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ efectuat la 269 pacienți naivi la tratament pentru DMLV forma umedă, proiectat pentru a evalua non-inferioritatea în termeni de eficacitate precum și siguranță a unui regim de doze de tipul tratament și extindere inițiat după 3 doze lunare consecutive urmate de o extindere la un interval de tratament de 2 luni versus regimul de doze tip tratament și extindere inițiat după primul an de tratament.

Studiul ARIES a explorat de asemenea și procentul de pacienți care au necesitat tratament mai frecvent de 8 săptămâni pe baza deciziei investigatorului. Din 269 pacienți, 62 pacienți au primit doze mai frecvente cel puțin o dată pe parcursul studiului. Acești pacienți au rămas în studiu și au primit tratament în acord cu evaluarea clinică cea mai bună a investigatorului, dar nu mai frecvent de 4 săptămâni și intervalele de tratament au putut fi extinse din nou ulterior. Intervalul mediu de tratament după decizia de a trata mai frecvent a fost de 6,1 săptămâni. În săptămâna 104 AVOC a fost mai mică la pacienții care au avut nevoie de tratament intensiv cel puțin o dată pe parcursul studiului, comparativ cu pacienții care nu au avut nevoie, iar schimbarea medie în AVOC la finalul studiului față de nivelul de bază a fost de $+2,3 \pm 15,6$ litere. Printre pacienții tratați mai frecvent, 85,5% și-au menținut vederea, de exemplu au pierdut mai puțin de 15 litere și 19,4% au câștigat 15 litere sau mai multe. Profilul de siguranță pentru pacienții tratați mai frecvent de 8 săptămâni a fost comparabil cu datele de siguranță din studiile VIEW 1 și VIEW 2.

Edem macular secundar OVCR

Siguranța și eficacitatea clinică a Eylea au fost evaluate în două studii randomizate, multicentrice, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlate cu tratament fictiv, la pacienți cu edem macular secundar OVCR (COPERNICUS și GALILEO cu un număr total de 358 pacienți care au fost tratați și evaluați în vederea stabilirii eficacității (217 cu Eylea). Vârsta pacienților a variat între 22 ani și 89 ani, cu o medie de 64 ani. În studiile efectuate la pacienți cu OVCR, aproximativ 52% (112/217) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, și aproximativ 18% (38/217) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. În ambele studii, pacienții au fost repartizați randomizat, în raport de 3:2, fie în grupul cu Eylea 2 mg administrat la intervale de 4 săptămâni (2Q4), fie în grupul de control, pentru a li se administra injecții cu tratament fictiv, la intervale de 4 săptămâni, pentru un total de 6 injecții.

După administrarea unei injecții lunar, timp de 6 luni consecutiv, pacienților li s-a administrat tratament numai dacă au întrunit criteriile specificate în prealabil pentru repetarea tratamentului, cu excepția pacienților din grupul de control din cadrul studiului clinic GALILEO, care au continuat administrarea de tratament fictiv (control față de control) până în săptămâna 52. Începând din acest moment, tuturor pacienților li s-a administrat tratament dacă au întrunit criteriile specificate în prealabil.

În ambele studii, obiectivul principal al eficacității a fost procentul pacienților care a câștigat cel puțin 15 litere din AVOC în săptămâna 24, comparativ cu momentul inițial. A doua variabilă de eficacitate secundară a fost modificarea acuității vizuale în săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial.

Diferența între grupurile de tratament a fost favorabilă pentru Eylea într-un mod semnificativ statistic, în ambele studii. Îmbunătățirea maximă a acuității vizuale s-a realizat la 3 luni cu stabilizarea ulterioară asupra acuității vizuale și asupra GCR până la 6 luni. Diferența semnificativă statistic a fost menținută până în săptămâna 52.

Rezultatele detaliate din analiza ambelor studii sunt prezentate în Tabelul 3 și Figura 2 de mai jos.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 24, săptămâna 52 și săptămâna 76/100 (Set complet de analiză cu LOCF^{C)}) în studiile COPERNICUS și GALILEO

Rezultate privind eficacitatea	Studiul COPERNICUS						Studiul GALILEO					
	24 săptămâni		52 săptămâni		100 săptămâni		24 săptămâni		52 săptămâni		76 săptămâni	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Control (N= 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Control ^{E)} (N =73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Control ^{E,F)} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Control ^{G)} (N = 68)
Procentul pacienților care au câștigat ≥15 litere din AVOC ^{C)} față de momentul inițial	56%	12%	55%	30%	49,1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29.4%
Diferența ponderată ^{A,B,E)} (ÎI 95%) valoarea-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)		38,3% (24,4, 52,1)		27,9% (13,0, 42,7)		28,0% (13,3, 42,6)	
					p=0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p=0,0004	
Modificarea medie în AVOC ^{C)} măsurată prin scorul literelor ETDRS ^{C)} față de momentul inițial (DS)	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)
Diferența în valoarea medie a LS ^{A,C,D,E)} (ÎI 95%) valoarea-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)		14,7 (10,8, 18,7)		13,2 (8,2, 18,2)		7,6 (2,1, 13,1)	
					p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p=0,0070	

A) Diferența este reprezentată de tratamentul cu Eylea 2 mg administrată o dată la 4 săptămâni minus tratament de control

B) Diferența și intervalul de încredere (ÎI) sunt calculate utilizând testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustat în funcție de regiune (America față de restul lumii pentru studiul clinic COPERNICUS și Europa față de Asia/Pacific pentru studiul clinic GALILEO) și AVOC la momentul inițial (> 20/200 and ≤ 20/200)

C) AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)

LOCF: Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate

DS: Deviație standard

LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA

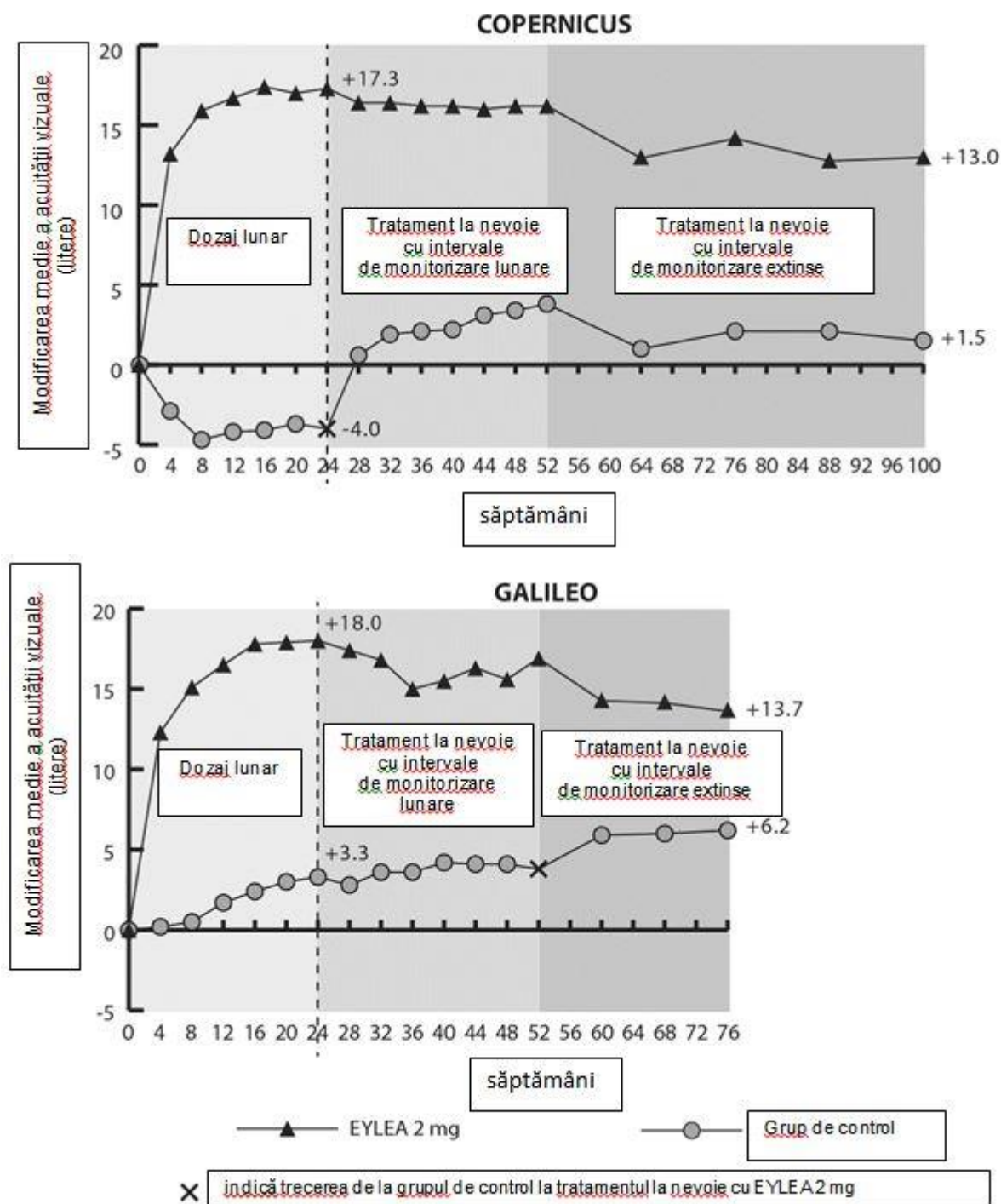
D) LS diferența în media celor mai mici pătrate și intervalul de încredere (ÎI) pe baza modelului ANCOVA cu factori de tipul: grup de tratament, regiune (America față de restul lumii pentru studiul clinic COPERNICUS și Europa față de Asia/Pacific pentru studiul clinic GALILEO) și AVOC la momentul inițial (> 20/200 și ≤ 20/200)

E) În studiul clinic COPERNICUS, pacienților din grupul de control li s-a putut administra Eylea la nevoie, la intervale de 4 săptămâni, din săptămâna 24 până în săptămâna 52; pacienții efectuau vizite la interval de 4 săptămâni

F) În studiul clinic COPERNICUS, atât pacienților din grupul de control cât și cei cărora li s-a administrat Eylea 2 mg li s-a putut administra Eylea 2 mg la nevoie, la intervale de 4 săptămâni, din săptămâna 52 până în săptămâna 96; pacienții efectuau vizite trimestriale obligatorii, dar era posibil să fie consultați cu o frecvență de 4 săptămâni, în cazul în care era necesar.

G) În studiul clinic GALILEO, atât pacienților din grupul de control cât și cei cărora li s-a administrat Eylea 2 mg li s-a putut administra Eylea 2 mg la nevoie, la intervale de 8 săptămâni, din săptămâna 52 până în săptămâna 68; pacienții efectuau vizite la interval de 8 săptămâni.

Figura 2: Modificarea medie de la momentul inițial în săptămâna 76/100 în ceea ce privește acuitatea vizuală în funcție de grupul de tratament pentru studiile COPERNICUS și GALILEO (Set complet de analiză)



În studiul clinic GALILEO, un procent de 86,4% (n=89) din grupul care a primit tratament cu Eylea și 79,4% (n = 54) din grupul care a primit tratament fictiv au fost injectați pentru OVCR la momentul inițial. În săptămâna 24, procentul a fost de 91,8% (n = 89) în grupul care a primit tratament cu Eylea și 85,5% (n = 47) în grupul care a primit tratament fictiv. Aceste proporții s-au menținut în săptămâna 76, cu 84,3% (n = 75) în grupul care a primit tratament cu Eylea și 84,0% (n = 42) în grupul care a primit tratament fictiv.

În studiul clinic COPERNICUS, un procent de 67,5% (n=77) din grupul care a primit tratament cu Eylea și 68,5% (n = 50) din grupul care a primit tratament fictiv au fost injectați pentru OVCR la

momentul inițial. În săptămâna 24, procentul a fost de 87.4% (n = 90) în grupul care a primit tratament cu Eylea și 58.6% (n = 34) în grupul care a primit tratament fictiv. Aceste proporții s-au menținut în săptămâna 100, 76.8 % (n = 76) în grupul care a primit tratament cu Eylea și 78% (n = 39) în grupul care a primit tratament fictiv. Pacienții din grupul care a primit tratament fictiv au fost eligibili pentru a primi Eylea începând cu săptămâna 24.

Efectul benefic al tratamentului cu Eylea asupra funcției vizuale a fost similar la grupurile inițiale de pacienți perfuzați și ne-perfuzati. Rezultatele privind eficacitatea în alte subgrupuri, care au putut fi evaluate în fiecare studiu (de exemplu: vârstă, sex, rasă, acuitate vizuală la momentul inițial, durata OVCR), au confirmat rezultatele în populația generală.

În analiza datelor centralizate provenite din studiile clinice GALILEO și COPERNICUS, Eylea a demonstrat modificări semnificative din punct de vedere clinic față de momentul inițial, conform Chestionarului privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI VFQ-25). Importanța acestor modificări a fost similară celor observate în studiile publicate, corespunzând unui câștig de 15 litere din acuitatea vizuală optim corectată (AVOC).

Edem macular secundar ORVR

Siguranța și eficacitatea Eylea au fost evaluate printr-un studiu randomizat, multicentric, cu dublu orb, controlat, cu comparator activ, desfășurat la pacienți cu edem macular secundar ORVR (ocluziei de ram venos retinian) (Studiul VIBRANT), inclusiv ocluziei hemiretinienă a venei centrale a retinei. În studiul clinic VIBRANT, un număr total de 181 de pacienți au fost tratați și evaluați privind eficacitatea (la 91 dintre pacienți s-a administrat tratament cu Eylea). Vârsta pacienților a variat între 42 ani și 94 ani, cu o medie de 65 ani. În cadrul studiului la pacienții cu ORVR, aproximativ 58% (53/91) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, iar aproximativ 23% (21/91) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. În cadrul studiului, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1, fie pentru a li se administra Eylea 2 mg administrată la interval de 8 săptămâni - după 1 injecție administrată lunar, timp de 6 luni consecutiv, fie pentru a li se efectua fotocoagulare laser la momentul inițial (grupul de control laser). A fost posibil ca pacienților din grupul de control laser să li se efectueze fotocoagulare laser suplimentară (denumită „tratament laser de salvare”) începând cu săptămâna 12, la un interval minim de 12 săptămâni. Pe baza unor criterii prestabilite pacienții din grupul de tratament laser au primit tratament de salvare cu Eylea 2 mg începând cu săptămâna 24, administrat la interval de 4 săptămâni, timp de 3 luni consecutiv, urmat de injecții intravitroase la interval de 8 săptămâni.

În studiul clinic VIBRANT, criteriul principal de eficacitate a fost reprezentat de proporția de pacienți care au realizat un câștig de cel puțin 15 litere din AVOC în săptămâna 24 în comparație cu momentul inițial și grupul tratat cu Eylea a fost superioară grupului de control laser.

Un obiectiv secundar de eficacitate a fost modificarea acuității vizuale în săptămâna 24, comparativ cu valoarea inițială, care a fost semnificativ în favoarea Eylea, din punct de vedere statistic, în studiul clinic VIBRANT. Evoluția ameliorării vizuale a fost rapidă, iar îmbunătățirea maximă a fost atinsă în luna a-3-a, cu menținerea efectului până în luna 12.

În grupul tratat cu laser, la 67 de pacienți li s-a administrat tratament de salvare cu Eylea începând cu săptămâna 24 (grupul comparator activ/grupul tratat cu Eylea 2 mg) ceea ce a dus la ameliorarea acuității vizuale cu aproximativ 5 litere din săptămâna 24 până în săptămâna 52.

Rezultate detaliate din analiza studiului clinic VIBRANT sunt prezentate în Tabelul 4 și Figura 3 de mai jos.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 24 și săptămâna 52 (Set complet de analiză cu LOCF) în studiul clinic VIBRANT

Rezultate privind eficacitatea	Studiul VIBRANT			
	24 săptămâni		52 săptămâni	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Control Activ (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Control Activ (laser)/Eylea 2mg ^{E)} (N = 90)
Procentul pacienților care au câștigat ≥ 15 litere față de momentul inițial (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Diferența ponderată ^{A,B)} (Î 95%) valoare-p	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
Modificarea medie în AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS față de momentul inițial (DS)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Diferența în valoarea medie a LS ^{A,C)} (Î 95%) valoare-p	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

A) Diferența este reprezentată de Eylea 2 mg administrată la interval de 4 săptămâni minus tratament de control activ (laser)

B) Diferența și intervalul de încredere (Î) sunt calculate utilizând schema de ponderare Mantel-Haenszel ajustat în funcție de regiune (America față de Japonia) și AVOC la momentul inițial ($> 20/200$ și $\leq 20/200$)

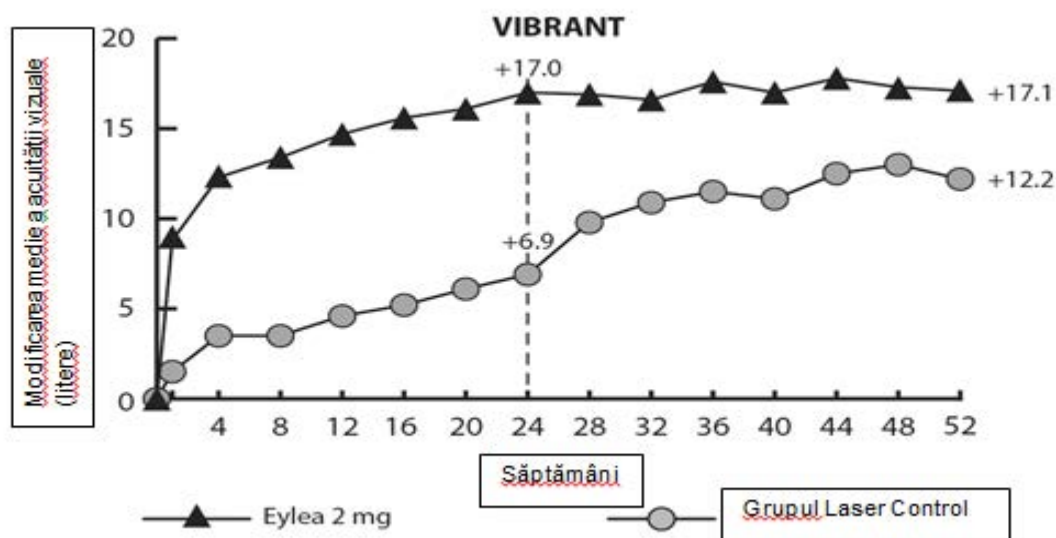
C) LS diferența în media celor mai mici pătrate și intervalul de încredere (Î 95%) pe baza modelului ANCOVA cu factori de tipul: grup de tratament, AVOC la momentul inițial ($> 20/200$ și $\leq 20/200$) și regiune (America față de Japonia) ca efecte fixe, și AVOC la momentul inițial ca și co-variantă.

D) Din săptămâna 24, intervalul de tratament, al grupului tratat cu Eylea, a fost extins pentru toți pacienții de la 4 săptămâni la 8 săptămâni în timpul săptămânii 48.

E) Începând cu săptămâna 24, pacienților din grupul tratat cu laser li s-ar putea administra tratament de salvare cu Eylea, dacă s-a atins cel puțin un criteriu prespecificat de eligibilitate. La un număr total de 67 subiecți din acest grup li s-a administrat tratament cu Eylea de salvare. Regimul stabilit pentru tratamentul de salvare cu Eylea a fost de 2 mg la interval de 4 săptămâni, urmate de administrarea unei injecții la interval de 8 săptămâni.

F) valoare-p nominală

Figura 3: Studiul clinic VIBRANT - Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS față de momentul inițial în săptămâna 52



La momentul inițial, proporția pacienților perfuzați în grupul tratat cu Eylea și grupul tratat cu laser a fost de 60% și, respectiv, 68%. În săptămâna 24, proporția pacienților perfuzați în grupul tratat cu Eylea și grupul tratat cu laser a fost de 80% și, respectiv, 67%. În grupul tratat cu Eylea, proporția pacienților perfuzați a fost menținută până la săptămâna 52. În grupul tratat cu laser, în care pacienții au fost eligibili pentru tratamentul cu Eylea de salvare din săptămâna 24, proporția pacienților perfuzați a crescut la 78% până în săptămâna 52.

Edem macular diabetic

Siguranța și eficacitatea clinică a Eylea au fost evaluate în două studii clinice randomizate, multicentrice, dublu-orb, controlate activ, la pacienți cu EMD (VIVID^{DME} și VISTA^{DME}). Un total de 862 pacienți au fost tratați și evaluați din punct de vedere al eficacității, 576 cu Eylea.

Vârsta pacienților a variat între 23 ani și 87 ani, cu o medie de 63 ani. În studiile clinice efectuate cu pacienți cu EMD, aproximativ 47% (268/576) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea aveau vârsta de 65 ani sau mai mult și aproximativ 9% (52/576) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. Majoritatea pacienților din ambele studii clinice aveau diabet zaharat de tip II.

În ambele studii clinice, pacienții au fost repartizați randomizat, în raport de 1:1:1, pentru unul din cele 3 regimuri de dozare:

- 1) Eylea administrată în doză de 2 mg la intervale de 8 săptămâni, după administrarea unei injecții lunare, timp de 5 luni consecutiv (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administrată în doză de 2 mg la intervale de 4 săptămâni (Eylea 2Q4);
- 3) Foto-coagulare cu laser la nivel macular (control cu tratament activ).

Începând cu săptămâna 24, pacienții care îndeplineau condiția pentru un prag prespecificat de pierdere a vederii erau eligibili pentru a li se administra tratament suplimentar: pacienții din grupurile tratate cu Eylea puteau fi tratați cu laser, iar pacienții din grupul de control puteau fi tratați cu Eylea.

În ambele studii clinice, obiectivul principal al eficacității a fost modificarea medie a AVOC de la momentul inițial până în săptămâna 52, atât grupul tratat cu Eylea 2Q8, cât și grupul tratat cu Eylea 2Q4 au demonstrat eficacitate superioară statistic față de grupul de control. Acest beneficiu s-a menținut până în săptămâna 100.

Rezultatele detaliate provenind din analiza studiilor clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME} sunt prezentate în Tabelul 5 și Figura 4 de mai jos.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 și săptămâna 100 (Set complet de analiză cu LOCF) în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}

Rezultate privind eficacitatea	Studiul VIVID ^{DME}						Studiul VISTA ^{DME}					
	52 săptămâni			100 săptămâni			52 săptămâni			100 săptămâni		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Control activ (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Control activ (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Control activ (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Control activ (laser) (N=154)
Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS ^E față de momentul inițial	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferența valorii medii a LS ^{B,C,E} (Î 97,5%)	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)	
Procentul pacienților care au câștigat ≥ 15 litere din momentul inițial	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferența ajustată ^{D,C,E} (Î 97,5%)	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 După inițierea tratamentului cu 1 injecție administrată lunar, timp de 5 luni consecutiv

^B Media LS și Î pe baza modelului ANCOVA cu determinarea AVOC la momentul inițial drept covariabilă și un factor pentru grupul de tratament. În plus, regiunea (Europa/Australia față de Japonia) a fost inclusă ca factor pentru studiul clinic VIVID^{DME}, iar antecedentele de IM și/sau AVC au fost incluse ca factor pentru studiul clinic VISTA^{DME}.

^C Diferența este reprezentată de grupul tratat cu Eylea minus grupul cu tratament de control activ (laser)

^D Diferența cu interval de încredere (Î) și testul statistic sunt calculate utilizând schema de ponderare Mantel-Haenszel ajustată în funcție de regiune (Europa/Australia față de Japonia) pentru studiul clinic VIVID^{DME} și antecedentele medicale de IM sau AVC pentru studiul clinic VISTA^{DME}

^E AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată

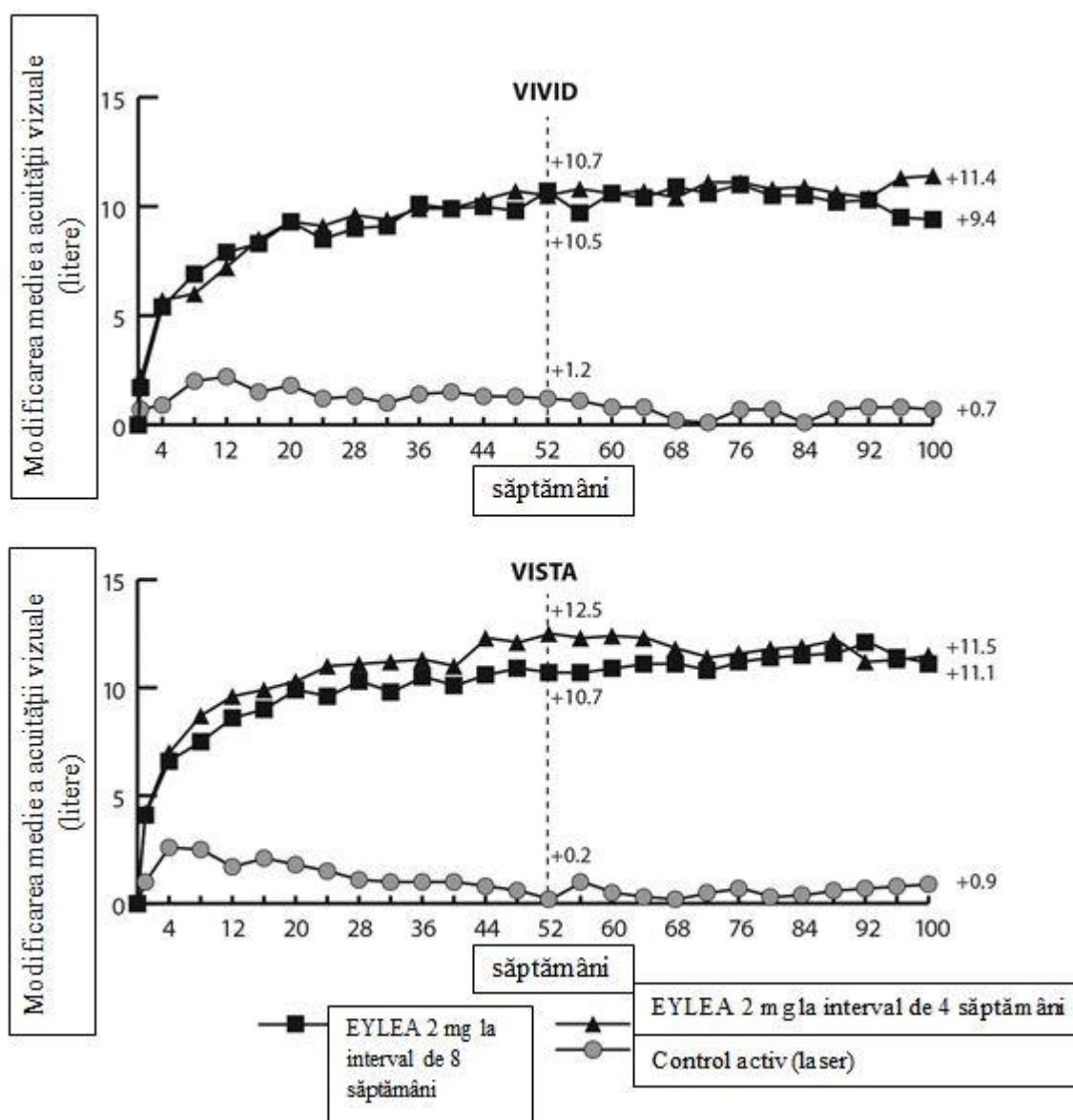
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)

LOCF: Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate

LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA

Î: Interval de încredere

Figura 4: Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS de la momentul inițial până în săptămâna 100 în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}



Efectele tratamentului în toate subgrupele evaluabile (de exemplu vârstă, sex, rasă, valoare HbA1c la momentul inițial, acuitate vizuală la momentul inițial, tratament anti-VEGF anterior) în fiecare studiu clinic și în analiza combinată au fost, în general, în concordanță cu rezultatele obținute la populațiile globale.

În studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}, 36 pacienți (9%) și, respectiv, 197 pacienți (43%) au primit anterior tratament anti-VEGF, cu o perioadă de eliminare cu durată de 3 luni sau mai lungă. Efectele tratamentului la subgrupul de pacienți tratați cu un inhibitor de VEGF au fost similare cu efectele observate la pacienții naivi, care nu fuseseră tratați cu un inhibitor de VEGF. Pacienții cu patologie bilaterală au fost eligibili pentru a li se administra tratament anti-VEGF la celălalt ochi, dacă medicul a considerat că este necesar acest lucru. În studiul clinic VISTA^{DME}, la 217 (70,7%) dintre pacienți li s-a administrat injecții bilaterale cu Eylea până în săptămâna 100; în studiul clinic VIVID^{DME}, la 97 (35,8%) dintre pacienții tratați cu Eylea li s-a administrat un tratament anti-VEGF diferit la celălalt ochi.

Un studiu clinic comparativ independent (DRCR.net Protocol T) a utilizat un regim de dozare flexibil pe baza unor criterii stricte ale TCO și a criteriilor de re-tratament privind acuitatea vizuală. În grupul care a primit tratament cu aflibercept (n = 224), în săptămâna 52, acest regim a condus la o medie de

9,2 doze administrate la acești pacienți, similar cu numărul de doze administrate în grupul tratat cu Eylea 2Q8 în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}, în timp ce eficacitatea totală a grupului care a primit tratament cu aflibercept în studiul clinic Protocol T a fost comparabilă cu cea a grupului care a primit tratament cu Eylea2Q8 în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}. În studiul clinic Protocolul T a fost observată o creștere medie de 13,3 litere a acuității vizuale, 42% dintre pacienți câștigând cel puțin 15 litere în acuitatea vizuală față de momentul inițial. Rezultatele privind siguranța au demonstrat că incidența generală a evenimentelor adverse oculare și non-oculare (inclusiv EAT) au fost comparabile în toate grupurile de tratament ale studiilor și între studii.

VIOLET, un studiu clinic de 100 de săptămâni, multicentric, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ la pacienți cu EMD a comparat trei regimuri diferite de dozare a Eylea 2 mg pentru tratamentul EMD după cel puțin un an de tratament la intervale fixe, când tratamentul a fost inițiat cu 5 doze lunare consecutive, urmate de doze la fiecare 2 luni. Studiul a evaluat non-inferioritatea Eylea 2 mg dozat conform regimului “tratament și extindere” (2T&E când intervalele de injectare au fost ținute la un minimum de 8 săptămâni și extins gradual pe baza rezultatelor clinice și anatomice) și Eylea 2mg dozat la nevoie (2PRN când pacienții au fost observați la fiecare 4 săptămâni și le-au fost administrate injecții la nevoie pe baza rezultatelor clinice și anatomice), comparat cu Eylea 2 mg dozat la fiecare 8 săptămâni (2Q8) pentru al doilea și al treilea an de tratament.

Obiectivul primar de evaluare a eficacității (modificarea AVOC față de nivelul inițial în săptămâna 52) a fost $0,5 \pm 6,7$ litere în grupul 2T&E și $1,7 \pm 6,8$ litere în grupul 2PRN comparativ cu $0,4 \pm 6,7$ litere în grupul 2Q8, obținând non-inferioritate statistică ($p < 0,0001$ pentru ambele comparații; limita NI 4 litere). Modificările AVOC față de nivelul de bază la săptămâna 100 erau consistente cu rezultatele săptămânii 52: $-0,1 \pm 9,1$ litere în grupul 2T&E și $1,8 \pm 9,0$ în grupul 2PRN comparat cu $0,1 \pm 7,2$ litere în grupul 2Q8. Media numărului de injecții peste 100 săptămâni a fost de 12,3, 10,0 și 11,5 pentru 2Q8fix, 2T&E și respectiv 2PRN.

Profilurile de siguranță oculară și sistemică în toate cele 3 grupuri de tratament au fost similare cu cele observate în studiile pivot VIVID și VISTA.

În grupul 2T&E, incrementele și decrementele pentru intervalele de injectare au fost la discreția investigatorului; ajustările de 2 săptămâni au fost recomandate în cadrul studiului.

Neovascularizație coroidală miopică

Siguranța și eficacitatea Eylea au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlat cu tratament fictiv, efectuat la pacienți asiatici cu NVC miopică, netratați anterior. Un total de 121 de pacienți au fost tratați și au fost evaluați din punct de vedere al eficacității (90 cu Eylea). Vârsta pacienților a variat între 27 ani și 83 ani, cu o medie de 58 ani. În cadrul studiului efectuat la pacienți cu NCV miopică, aproximativ 36% (33/91) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, și aproximativ 10% (9/91) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult.

Pacienții au fost repartizați aleator într-un raport de 3:1 pentru a primi fie 2 mg Eylea intravitros, fie injecții cu tratament fictiv, administrate la începutul studiului, injecții suplimentare administrându-se lunar în cazul persistenței sau recurenței bolii, până la săptămâna 24, când s-a evaluat obiectivul primar. La săptămâna 24, pacienții randomizați inițial pentru tratamentul fictiv au fost eligibili pentru a primi prima doză de Eylea.

În urma acesteia, pacienții din ambele grupuri au fost eligibili în continuare pentru injecții suplimentare în cazul persistenței sau recurenței bolii.

Diferența dintre grupurile de tratament a fost semnificativă statistic în favoarea Eylea pentru obiectivul primar (modificarea AVOC) și obiectivul secundar de confirmare privind eficacitatea (proporția de pacienți la care s-a înregistrat un câștig de 15 litere din AVOC) la săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial. Diferențele pentru ambele obiective s-au menținut până la săptămâna 48.

Rezultatele detaliate ale analizei din cadrul studiului clinic MYRROR sunt prezentate în Tabelul 6 și Figura 5 de mai jos.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 24 (analiza primară) și săptămâna 48 în studiul clinic MYRROR (Set complet de analiză cu LOCF^{A)})

Rezultate privind eficacitatea	Studiul MYRROR			
	24 săptămâni		48 săptămâni	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Tratament fictiv (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Tratament fictiv/ Eylea 2 mg (N = 31)
Modificarea medie a AVOC ^{B)} măsurată prin scorul literelor ETDRS față de momentul inițial (DS) ^{E)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferența în valoarea medie a LS ^{C, D, E)} (ÎI 95%)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Proporția de pacienți cu un câștig ≥ 15 litere de la momentul inițial	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Diferența ponderată ^{D, F)} (ÎI 95%)	29,2% (14,4, 44,0)		21,0% (1,9, 40,1)	

A) LOCF: Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate

B) AVOC Acuitatea vizuală optim corectată

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)

DS: Deviație standard

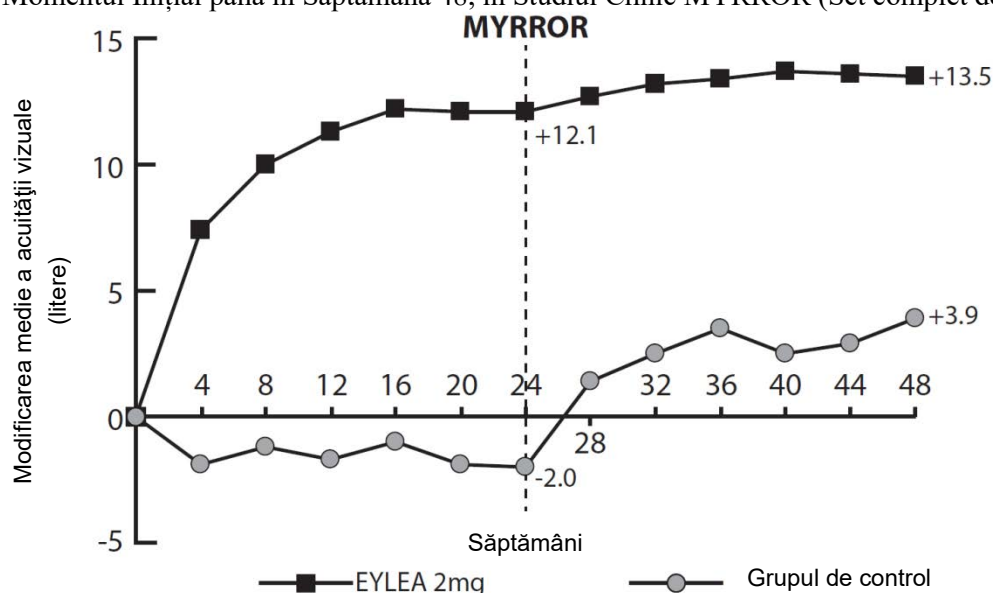
C) Media LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA

D) ÎI: Interval de încredere

E) Diferența în valoarea medie LS și ÎI 95% pe baza unui model ANCOVA cu factori de tipul grup de tratament și țară (indicativele țărilor) și valoarea AVOC de la momentul inițial drept covariabilă.

F) Diferența și ÎI 95% CI sunt calculate utilizând testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustat pentru țară (indicativele țărilor)

Figura 5: Modificarea Medie a Acuității Vizuale în Funcție de Grupul de Tratament, de la Momentul Inițial până în Săptămâna 48, în Studiul Clinic MYRROR (Set complet de analiză, LOCF)



Copii și adolescenți

Retinopatie de prematuritate (RP)

Eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea Eylea 0,4 mg în tratamentul RP la sugarii prematuri au fost evaluate pe baza datelor colectate în decurs de 6 luni din studiul FIREFLEYE multicentric, randomizat, cu 2 grupuri de tratament, în regim deschis, cu grupuri paralele, conceput în scopul evaluării Eylea 0,4 mg administrat sub formă de injecție intravitreană, în comparație cu tratamentul prin fotocoagulare laser (laser). Pacienții eligibili aveau RP și nu fuseseră tratați anterior, clasificare conform Clasificării Internaționale pentru Retinopatie de Prematuritate la cel puțin un ochi, cu una dintre următoarele constatări la nivelul retinei:

- RP Zona I Stadiul 1+, 2+, 3 sau 3+ sau
- RP Zona II Stadiul 2+ sau 3+ sau
- RP-PA (RP posterioară agresivă)

Pacienții eligibili aveau vârsta gestațională maximă la naștere 32 săptămâni sau greutatea maximă la naștere 1500 g. Greutatea pacienților în ziua tratamentului era ≥ 800 g.

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra intravitrean Eylea 0,4 mg sau terapie cu laser. Toți cei 113 pacienți tratați la momentul inițial (Eylea 0,4 mg n=75; laser n=38) au fost evaluați pentru analiza principală de eficacitate.

Succesul tratamentului a fost definit prin absența RP active și a rezultatelor structurale nefavorabile la ambii ochi la 24 săptămâni de la inițierea tratamentului de studiu.

Criteriul de succes (non-inferioritatea tratamentului cu Eylea 0,4 mg față de terapia laser convențională) nu a fost îndeplinit statistic, cu toate că succesul tratamentului a fost numeric ușor mai mare cu Eylea 0,4 mg (85,5%) comparativ cu laser (82,1%) la 24 săptămâni. Cu toate acestea, datele disponibile la sugari cu vârsta de 2 ani în studiul de extensie FIREFLEYE NEXT (54 sugari: 36 grupul Eylea 0,4 mg și 18 grupul laser) tind să confirme eficacitatea pe termen lung a Eylea 0,4 mg.

La majoritatea pacienților tratați cu Eylea 0,4 mg s-a administrat câte o singură injecție în fiecare ochi (78,7%) și aceștia au fost tratați bilateral (94,7%). Niciunui pacient nu i s-a administrat mai mult de 2 injecții în fiecare ochi.

Tabelul 7: Rezultate în săptămâna 24 (FIREFLEYE)

Tratament	Succesul tratamentului		Comparație	Diferență între tratamente ¹	ÎI 90% ^{2, 3}
	Probabilitate de răspuns estimată ¹	ÎI 90% ²			
Eylea 0,4 mg (N=75)	85,5%	(78,0%; 91,3%)	Eylea 0,4 mg față de laser	3,4%	(-8%; 16,2%)
Laser (N=38)	82,1%	(70,5%; 90,8%)			

Rezultate bazate pe o analiză bayesiană utilizând distribuții anterioare non-informative.

¹ Mediana distribuției posterioare

² ÎI: interval de încredere

³ Criteriu de succes: limita inferioară a ÎI 90% peste -5%

Pe parcursul celor 24 săptămâni ale studiului, o proporție mai mică de pacienți din grupul cu Eylea 0,4 mg a trecut la altă modalitate de tratament din cauza absenței răspunsului, comparativ cu grupul tratat cu laser (10,7% față de 13,2%).

Rezultatele structurale nefavorabile au fost raportate în proporție similară la pacienții din grupul cu Eylea 0,4 mg (6 pacienți, 8%) comparativ cu laser (3 pacienți, 7,9%).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Eylea la toate subgrupele de copii și adolescenți în DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și subgrupe în NVC miopică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). În plus, Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Eylea la următoarele subgrupe de copii și adolescenți în RP: sugari prematuri, sugari, copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Eylea se administrează direct în corpul vitros, pentru a exercita efecte locale asupra ochiului.

Absorbție/distribuție

După administrarea intravitroasă, aflibercept este absorbit lent de la nivelul ochiului în circulația sistemică și se observă predominant în circulația sistemică sub forma unui complex inactiv, stabil cu VEGF; cu toate acestea, numai „aflibercept liber” se poate lega de VEGF endogen.

Într-un sub-studiu farmacocinetic efectuat la 6 pacienți cu DMLV forma neovasculară (umedă) la care s-au recoltat frecvent probe, concentrațiile plasmatice maxime ale aflibercept liber (C_{\max} sistemică) au fost foarte scăzute, cu o medie de aproximativ 0,02 micrograme/ml (cuprinsă între 0 și 0,054) în decurs de 1 - 3 zile după injectarea intravitroasă a dozei de 2 mg și nu au mai fost detectabile la două săptămâni după administrarea dozei, la aproape toți pacienții. Aflibercept nu se acumulează în plasmă când este administrat intravitros la interval de 4 săptămâni.

Concentrația plasmatică maximă a aflibercept liber este de aproximativ 50 - 500 de ori mai mică decât concentrația de aflibercept necesară pentru inhibarea activității biologice a VEGF sistemic cu 50%, la modele animale la care s-au observat modificări ale tensiunii arteriale, după ce valorile circulante ale aflibercept liber au fost de aproximativ 10 micrograme/ml și au revenit la valorile inițiale, după ce valorile circulante ale aflibercept liber au scăzut subaproximativ 1 microgram/ml. Se estimează că după administrarea intravitroasă a dozei de 2 mg la pacienți, concentrația plasmatică maximă medie a aflibercept liber este de peste 100 de ori mai mică decât concentrația aflibercept necesară pentru legarea maximă a 50% din VEGF sistemic (2,91 micrograme/ml) într-un studiu efectuat cu voluntari sănătoși. Prin urmare, efectele farmacodinamice sistemice, cum sunt modificările tensiunii arteriale, sunt improbabile.

În cadrul unor sub-studii farmacocinetice la pacienți cu OVCR, ORVR, EMD sau NVC miopică valoarea medie a C_{\max} de aflibercept liber în plasmă a fost similară cu valorile din intervalul de 0,03 – 0,05 micrograme/ml și intervalul individual nu a depășit 0,14 micrograme/ml. După aceea, concentrațiile plasmatice pentru aflibercept liber au scăzut de la valori mai mici sau aproape de limita inferioară de cuantificare, în general, într-o săptămână; după 4 săptămâni, înainte de administrarea următoare, au fost atinse concentrații nedetectabile la toți pacienții.

Eliminare

Având în vedere faptul că Eylea este un medicament pe bază de proteine, nu s-au efectuat studii privind metabolizarea.

Aflibercept liber se leagă de VEGF pentru a forma un complex inert, stabil. Similar altor proteine cu molecule mari, se anticipează că atât aflibercept liber cât și cel legat vor fi eliminate prin catabolism proteolitic.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu Eylea la pacienți cu insuficiență renală.

Analiza farmacocinetică la pacienții incluși în studiul clinic VIEW2, dintre care 40% aveau insuficiență renală (24% ușoară, 15% moderată și 1% severă), nu a sugerat nicio diferență în ceea ce privește concentrațiile plasmatice ale medicamentului activ după administrarea intravitroasă la intervale de 4 sau 8 săptămâni.

Rezultate similare au fost observate la pacienții cu OVCR în cadrul studiului clinic GALILEO, la pacienții cu EMD în cadrul studiului clinic VIVID^{DME} și la pacienții cu NVC miopică în studiul clinic MYRROR.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale afliberceptului au fost evaluate la sugari prematuri cu RP la o doză de aflibercept de 0,4 mg (în fiecare ochi). După injectarea intravitreană, concentrațiile de aflibercept liber și legat au fost mai mari decât cele observate la pacienții adulți cu DMLV forma umedă cărora li s-a administrat doza de 2 mg (într-un ochi), dar mai mici decât ulterior administrării i.v. a dozei maxime tolerate de 1 mg/kg la pacienți adulți. Concentrațiile medii de aflibercept liber au scăzut la aproximativ 0,13 micrograme/ml în săptămâna 4 după administrare. Concentrațiile plasmatice de aflibercept liber au scăzut la valori sub sau aproape de limita inferioară de cuantificare în decurs de aproximativ 8 săptămâni. Concentrațiile medii de aflibercept legat ajustat au crescut până la 1,34 micrograme/ml în săptămâna 4 și au scăzut ulterior. O analiză FC/FD exploratorie nu a evidențiat nicio relație între concentrațiile sistemice de aflibercept și efecte farmacodinamice precum modificări ale tensiunii arteriale.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile pre-clinice, au fost observate efecte de toxicitate la doze repetate numai la expuneri sistemice considerate substanțial mai mari față de expunerea maximă la om după administrarea intravitroasă în dozele clinice stabilite, fapt ce indică o relevanță clinică scăzută.

La maimuțe, cărora li s-a administrat aflibercept intravitros, au fost observate eroziuni și ulcerații ale epitelului respirator al cornetelor nazale la expuneri sistemice mai mari față de expunerea maximă la om. La o valoare a concentrației la care nu se observă nicio reacție adversă (NOAEL – No Observed Adverse effect Level), de 0,5 mg/ochi la maimuțe, expunerea sistemică pentru aflibercept liber a fost de 42 și de 56 de ori mai mare, pe baza C_{max} și ASC, comparativ cu valorile corespunzătoare observate la pacienți adulți, și de 2 ori mai mare pe baza C_{max} , comparativ cu valorile corespunzătoare observate la sugari prematuri.

Nu s-au efectuat studii privind potențialul mutagen sau carcinogen al aflibercept.

În cadrul studiilor privind dezvoltarea embriofetală la femele gestante de iepure, s-a demonstrat un efect al aflibercept asupra dezvoltării intrauterine în cazul administrării intravenoase (3 - 60 mg/kg) și subcutanate (0,1 mg/kg – 1 mg/kg). Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) materne a apărut la o doză de 3 mg/kg și, respectiv, de 1 mg/kg. Nu a fost identificat NOAEL legat de dezvoltare. La doza de 0,1 mg/kg, expunerea sistemică pe baza C_{max} și ASC cumulativă pentru aflibercept liber au fost de aproximativ 17 și, respectiv, de 10 ori mai mari, comparativ cu valorile corespunzătoare observate la om după administrarea intravitroasă a unei doze de 2 mg.

Efectele asupra fertilității masculine și feminine au fost evaluate în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni, efectuat la maimuțe la care s-a administrat intravenos aflibercept în doze cuprinse între 3 și 30 mg/kg. La toate dozele s-au observat menstruații absente sau neregulate asociate cu modificări ale concentrațiilor hormonilor sexuali la femele și modificări ale morfologiei și motilității spermatozoizilor. Pe baza C_{max} și ASC pentru aflibercept liber observate la administrarea de doze intravenoase de 3 mg/kg, expunerile sistemice au fost de aproximativ 4900 și, respectiv, de 1500 de ori mai mari comparativ cu valorile corespunzătoare observate la om după administrarea intravitroasă a unei doze de 2 mg. Toate modificările au fost reversibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 20 (E 432)

Dihidrogenfosfat de sodiu monohidrat (pentru ajustarea pH-ului)

Hidrogenfosfat disodic heptahidrat (pentru ajustarea pH-ului)

Clorură de sodiu

Sucroză

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Blisterul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C timp de cel mult 24 ore. Utilizând o tehnică aseptică, se scoate seringă din blisterul sterilizat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție în seringă preumplută (sticlă de tip I) marcată cu o linie de dozare, prevăzută cu un dop cu piston (din cauciuc elastomeric) și un adaptor de tip Luer Lock cu capac fără filet (din cauciuc elastomeric). Fiecare seringă preumplută conține un volum extractibil de cel puțin 0,09 ml. Mărimea ambalajului este de 1 seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringa preumplută este pentru utilizare unică, într-un singur ochi. Extragerea mai multor doze dintr-o seringă preumplută poate crește riscul de contaminare și infecție ulterioară.

A nu se deschide blisterul conținând seringă preumplută sterilă decât într-o încăpere curată, special destinată administrării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Seringa preumplută conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml) pentru pacienți adulți și aflibercept 0,4 mg (echivalent cu 0,01 ml) pentru sugari prematuri. Vezi punctele următoare „Utilizarea la adulți” și „Utilizarea la copii și adolescenți”.

Înainte de administrare soluția trebuie inspectată vizual pentru a observa particulele străine și/sau modificări de culoare sau orice variație a aspectului fizic. În cazul în care se observă particule sau dacă soluția este tulbure sau prezintă modificări de culoare, medicamentul se aruncă.

Pentru injectarea intravitroneală trebuie utilizat un ac pentru injectare de 30 G x ½ inch.

Instrucțiuni pentru utilizarea seringii preumplute:

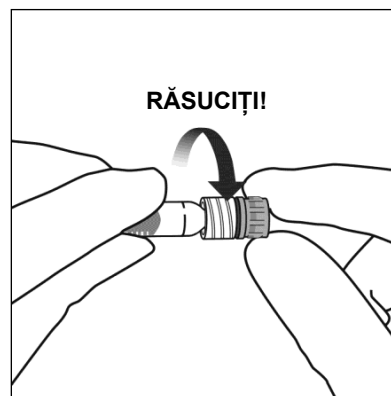
Utilizarea la copii și adolescenți

Pentru a pregăti seringă preumplută pentru administrare la sugari prematuri, urmați pașii 1 și 2 de mai jos și apoi respectați instrucțiunile de utilizare incluse în ambalajul dispozitivului de administrare pediatrică PICLEO.

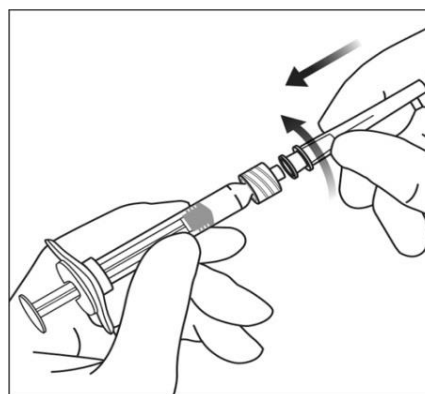
Utilizarea la adulți

Pentru a pregăti seringă preumplută pentru administrare la adulți, urmați toți pașii de mai jos.

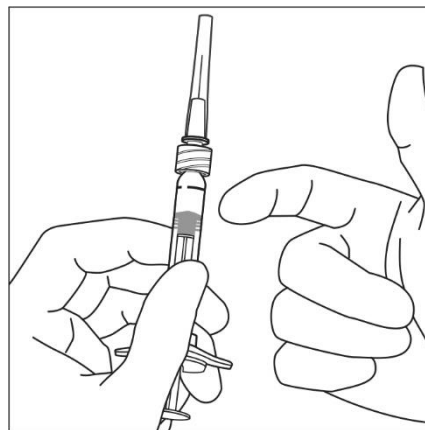
- 1 Când este pregătită administrarea Eylea, se deschide cutia și se scoate blisterul sterilizat. Se scoate cu atenție pelicula blisterului, asigurându-se menținerea sterilității conținutului acestuia. Se păstrează seringă în plăcuța sterilă până când este pregătită pentru asamblare.
- 2 Utilizând o tehnică aseptică, se scoate seringă din blisterul sterilizat.
- 3 Pentru a scoate capacul seringii, se ține seringă cu o mână în timp ce cu cealaltă mână se prinde capacul seringii cu policele și indicele. Observație: Trebuie să răsuciți (a nu se trage) capacul seringii.



- 4 Pentru a evita compromiterea sterilității medicamentului, nu se împinge pistonul înapoi.
- 5 Utilizând o tehnică aseptică, se răsucește ferm acul pentru injecție în vârful seringii cu adaptor de tip Luer-lock.

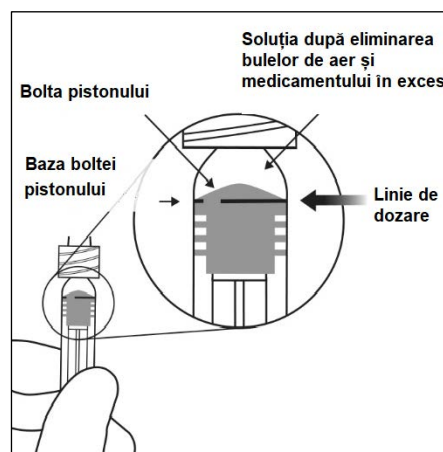
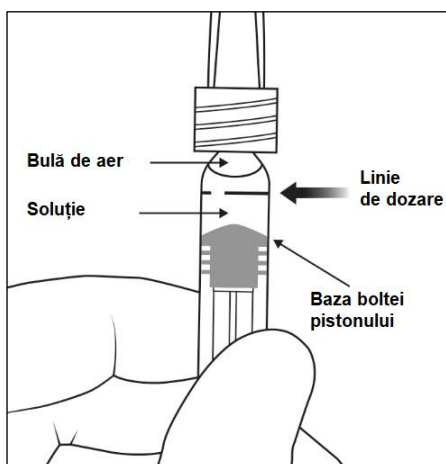


- 6 Ținând seringă cu acul orientat în sus, se verifică prezența bulelelor de aer în seringă. Dacă există bule de aer, se bate ușor seringă cu vârful degetelor până când bulele de aer se ridică la suprafață.



- 7 Volumul în exces trebuie eliminat înainte de administrare. Eliminați toate bulele și **excesul de medicament, apăsând încet pistonul pentru a alinia baza boltei pistonului (nu vârful boltei pistonului) cu linia de dozare de pe seringă** (echivalentă cu 0,05 ml, adică aflibercept 2 mg).

Notă: Această poziționare precisă a pistonului este foarte importantă, deoarece poziționarea incorectă a pistonului poate duce la eliberarea unei cantități mai mari sau mai mici decât doza recomandată



- 8 Injectați în timp ce apăsați pistonul cu atenție și presiune constantă. Nu aplicați presiune suplimentară odată ce pistonul a ajuns la capătul seringii. **Nu administrați soluția reziduală observată în seringă.**
- 9 Seringa preumplută este numai pentru utilizare unică. Extragerea dozelor multiple din seringă preumplută poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/797/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 Noiembrie 2012

Data ultimei reautorizări: 13 Iulie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție injectabilă conține aflibercept* 40 mg.

Un flacon conține un volum ce poate fi extras de cel puțin 0,1 ml, echivalent cu aflibercept cel puțin 4 mg. Acesta furnizează o cantitate utilizabilă pentru administrarea unei doze unice de 0,05 ml, conținând aflibercept 2 mg.

*Proteina de fuziune este formată din fragmente VEGF uman (factor endotelial de creștere vasculară) din domeniile extracelulare ale receptorilor 1 și 2 fuzionate cu fragmentul Fc a IgG1 uman obținută, prin tehnologie ADN recombinantă, în celule ovarene de hamster chinezesc (CHO) K1.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție sterilă, limpede, incoloră până la galben pal, izoosmotică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Eylea este indicată la adulți pentru tratamentul:

- degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Eylea se administrează numai sub formă de injecții intravitroase.

Eylea trebuie administrată numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitroase.

Doze

DMLV forma umedă

Doza recomandată de Eylea este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.

Tratamentul cu Eylea este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi extins la două luni.

Pe baza interpretării de către medic asupra rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip „tratament și extindere”, crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Nu există nicio cerință pentru monitorizarea dintre injectări. În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai mari de patru luni sau mai mici de patru săptămâni (vezi pct. 5.1).

Edem macular secundar OVR (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată de Eylea este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.

După injectarea inițială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună.

În cazul în care rezultatele vizuale și anatomice indică faptul că pacientul nu beneficiază de tratamentul continuu, Eylea trebuie întrerupt.

Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de activitate a bolii. Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult.

Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip „tratament și extindere”, crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Schema de monitorizare și tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcție de răspunsul individual al pacientului.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

Edem macular diabetic

Doza recomandată de Eylea este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.

Tratamentul cu Eylea este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru cinci administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la 2 luni sau individualizat, cu un regim de tip „tratament și extindere”, crescând de regulă intervalul de administrare a tratamentului cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile. Există date limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Intervalele de tratament mai scurte de 4 săptămâni nu au fost studiate (vezi pct 5.1).

Programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant.

Dacă rezultatele vizuale și anatomice indică faptul că pacientul nu prezintă beneficii prin continuarea tratamentului, administrarea Eylea trebuie oprită.

Neovascularizația coroidală miopică

Doza recomandată de Eylea este de o singură injecție intravitroasă de 2 mg aflibercept echivalent cu 0,05 ml.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă. Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.

Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică și/sau renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu Eylea la pacienți cu insuficiență hepatică și/sau renală.

Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Eylea la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu sunt necesare precauții speciale. Există experiență limitată privind utilizarea la pacienți cu vârsta peste 75 ani cu EMD.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Eylea nu au fost stabilite la copii și adolescenți. Nu există date relevante pentru utilizarea Eylea la copii și adolescenți pentru indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică.

Mod de administrare

Injecțiile intravitroase trebuie efectuate de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitroase, conform standardelor medicale și ghidurilor în vigoare. În general, trebuie să se asigure condiții adecvate de anestezie și asepsie, inclusiv administrarea locală a unui bactericid cu spectru larg (de exemplu povidonă iodată aplicată la nivelul pielii perioculare, pleoapei și suprafeței oculare). Se recomandă dezinfecția chirurgicală a mâinilor, utilizarea mănușilor sterile, a unor câmpuri sterile și a unui specul de pleoape steril (sau echivalent).

Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal în direcția centrului globului ocular. Apoi se injectează un volum de 0,05 ml; pentru următoarele injectări trebuie utilizată o altă zonă sclerală.

Imediat după injectarea intravitroasă, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare. Monitorizarea adecvată poate consta în verificarea perfuzării nervului optic sau tonometrie. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru paracenteza camerei anterioare.

După injectarea intravitroasă, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (de exemplu durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Fiecare flacon trebuie utilizat numai pentru tratamentul unui singur ochi. Extragerea dozelor multiple dintr-un singur flacon poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție.

Flaconul conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție injectabilă). Volumul extractibil dintr-un flacon este volumul care poate fi extras din flacon și nu se folosește în totalitate. Pentru Eylea în flacon, volumul extractibil este de cel puțin 0,1 ml. **Volumul în exces trebuie eliminat înainte de injectarea dozei recomandate** (vezi pct. 6.6).

Injectarea întregului volum al flaconului poate duce la supradozaj. Pentru a elimina bulele de aer din flacon împreună cu volumul în exces de medicament se va împinge pistonul astfel încât marginea plată a pistonului să se alinieze cu linia ce marchează 0,05 ml pe seringă (echivalent cu 0,05 ml, adică aflibercept 2 mg) (vezi pct. 4.9 și 6.6).

După injectare, orice medicament neutilizat trebuie eliminat.

Pentru manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată.

Inflamație intraoculară activă, severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții asociate injectării intravitroase

Injectările intravitroase, inclusiv cele cu Eylea, au fost asociate cu endoftalmită, inflamație intraoculară, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură de retină și cataractă traumatică iatrogenă (vezi pct. 4.8). Atunci când se administrează Eylea, trebuie utilizate întotdeauna tehnici de injectare aseptice adecvate. În plus, pacienții trebuie monitorizați în timpul săptămânii după injectare, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariției unei infecții. Pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptom care sugerează o endoftalmită sau oricare dintre evenimentele menționate mai sus.

Flaconul conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml). Volumul în exces trebuie eliminat înainte de administrare (vezi pct. 4.2 și 6.6).

S-au observat creșteri ale presiunii intraoculare în decurs de 60 de minute de la administrarea unei injecții intravitroase, inclusiv la cele cu Eylea (vezi pct. 4.8). Sunt necesare precauții speciale la pacienți cu glaucom insuficient controlat prin tratament (nu se injectează Eylea dacă presiunea intraoculară este ≥ 30 mmHg). În toate cazurile, atât presiunea intraoculară cât și perfuzia la nivelul rădăcinii nervului optic trebuie monitorizate și tratate corespunzător.

Imunogenitate

Deoarece este o proteină folosită în scop terapeutic există potențial de imunogenitate în cazul administrării de Eylea (vezi pct. 4.8). Pacienții ar trebui instruiți să raporteze orice semn sau simptom de inflamație intraoculară, cum ar fi durere, fotofobie sau roșeață, care ar putea fi semne clinice atribuite hipersensibilității.

Efecte sistemice

Reacțiile adverse sistemice includ hemoragii altele decât cele oculare și evenimente tromboembolice arteriale care au fost raportate după administrarea intravitroasă a inhibitorilor VEGF și există un risc teoretic ca acestea să fie legate de inhibarea VEGF. Există date limitate privind siguranța tratamentului la pacienții cu OVCR, ORVR, EMD sau NVC miopică cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente ischemice tranzitorii, sau infarct miocardic în ultimele 6 luni. Trebuie exercitată precauție în cazul în care sunt tratați acești pacienți.

Alte informații:

Similar altor tratamente intravitroase anti-VEGF pentru DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică, următoarele informații sunt de asemenea valabile:

- Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Eylea administrat concomitent la ambii ochi nu au fost studiate în mod sistematic (vezi pct. 5.1). Dacă tratamentul bilateral este efectuat în același timp, acest lucru poate duce la o expunere sistemică crescută ceea ce poate crește riscul reacțiilor adverse sistemice.
- Utilizarea concomitentă a altor anti-VEGF (factorul de creștere al endoteliului vascular)
- Nu există date disponibile referitoare la utilizarea concomitentă a Eylea cu alte medicamente anti-VEGF (sistemice sau oculare).
- Factorii de risc asociați cu apariția unei rupturi la nivelul epiteliului pigmentar al retinei după tratamentul anti-VEGF pentru DMLV forma umedă includ detașarea mare și/sau profundă a epiteliului pigmentar al retinei. Inițierea tratamentului cu Eylea trebuie efectuată cu precauție la pacienții care prezintă acești factori de risc privind rupturile epiteliului pigmentar al retinei.
- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforații maculare în stadiul 3 sau 4.
- În cazul rupturii de retină tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat până la vindecarea țesutului epitelial al retinei.
- Tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat mai devreme de momentul în care este programată administrarea următoarei doze în cazul:
 - scăderii celei mai bune acuități vizuale corectate (BAVC) cu ≥ 30 litere comparativ cu ultima verificare a acuității vizuale,
 - unei hemoragii subretiniene care a inclus centrul foveei, sau, dacă suprafața hemoragiei este $\geq 50\%$ din toată aria lezată.
- Tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat mai devreme de 28 de zile înainte sau după planificarea sau efectuarea unei intervenții chirurgicale intraoculare.
- Eylea nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul potențial pentru făt (vezi pct. 4.6).
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima injecție intravitroasă cu aflibercept (vezi pct. 4.6).
- Experiența clinică în tratamentul pacienților cu OVCR și ORVR ischemic este limitată. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu semne clinice de pierdere ireversibilă ischemică a funcției vizuale.

Grupe de pacienți pentru care există date limitate

Există doar o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul pacienților cu EMD determinat de diabetul zaharat de tip I sau al pacienților diabetici cu o valoare a HbA1c peste 12% sau cu retinopatie diabetică proliferativă.

Eylea nu a fost studiat la pacienții cu infecții sistemice active sau la pacienții cu afecțiuni concomitente oculare, cum ar fi dezlipirea de retină sau gaura maculară. De asemenea, nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu Eylea la pacienții diabetici cu hipertensiune arterială necontrolată. Această lipsă a informațiilor trebuie luată în considerare de către medic atunci când tratează acești pacienți.

Pentru NVC miopică, nu există experiență privind utilizarea Eylea în tratamentul pacienților care nu aparțin rasei galbene, al pacienților la care s-a efectuat anterior tratament pentru NVC miopică și al pacienților cu leziuni extrafoveale.

Informații referitoare la excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu s-a studiat utilizarea suplimentară a tratamentului fotodinamic (TFD) cu verteporfină și Eylea, deci un profil de siguranță nu este stabilit încă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima injecție intravitroasă cu aflibercept (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea aflibercept la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate embriofetală (vezi pct. 5.3).

Cu toate că expunerea sistemică după administrarea oculară este foarte scăzută, Eylea nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Pe baza unor date foarte limitate la om, aflibercept poate fi excretat în laptele uman la niveluri scăzute. Aflibercept este o moleculă proteică mare și cantitatea de medicament absorbită de copil este de așteptat să fie minimă. Efectele aflibercept asupra nou-născutului/sugarului alăptat sunt necunoscute.

Ca o măsură de precauție, alăptarea nu este recomandată în timpul utilizării Eylea.

Fertilitatea

Rezultatele provenite din studiile la animale, constând în expunere sistemică crescută indică faptul că aflibercept poate afecta fertilitatea masculină și feminină (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează asemenea efecte după administrarea intraoculară și expunere sistemică foarte scăzută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Injecția cu Eylea are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza tulburărilor vizuale temporare asociate cu administrarea injecțiilor sau examinarea oculară. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să manipuleze utilaje până când funcția lor vizuală nu s-a restabilit suficient.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Populația de siguranță a fost constituită din 3102 pacienți în opt studii clinice de fază III. Dintre aceștia, 2501 pacienți au fost tratați cu doza recomandată de 2 mg.

Reacțiile adverse oculare grave la nivelul ochiului evaluat în cadrul studiului, asociate cu procedura de injectare au apărut la mai puțin de 1 din 1900 injectări intravitroase cu Eylea și au inclus orbire, endoftalmită, dezlipire de retină, cataractă traumatică, cataractă, hemoragie vitroasă, dezlipire de corp vitros și creșterea presiunii intraoculare (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent (apărute la cel puțin 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat Eylea) au fost: hemoragie conjunctivală (25%), hemoragie retiniană (11%), scăderea acuității vizuale (11%), durere oculară (10%), cataractă (8%), creșterea presiunii intraoculare (8%), dezlipire de corp vitros (7%) și flocoanele intravitroase (7%).

Rezumatul reacțiilor adverse – lista tabelară

Datele privind siguranța, descrise mai jos, includ toate reacțiile adverse provenite din cele opt studii clinice de fază III în indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică, cu o posibilitate rezonabilă de cauzalitate legată de procedura de injectare sau de medicament.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Toate reacțiile adverse la medicament asociate tratamentului, raportate la pacienți în studii clinice de fază III (date cumulate din studiile clinice de fază III pentru indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică) sau în timpul supravegherii după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate***	
Tulburări oculare	Scăderea acuității vizuale, Hemoragie retiniană Hemoragie conjunctivală Durere oculară	Ruptura epitelului retinian pigmentar*, Dezlipirea epitelului retinian pigmentar, Degenerare retiniană, Hemoragie vitroasă, Cataractă, Cataractă corticală, Cataractă nucleară, Cataractă subcapsulară, Eroziune corneeană, Abraziune corneeană, Creșterea presiunii intraoculare, Vedere încețoșată, Flocoane intravitrice, Dezlipire de corp vitros, Durere la locul de injecție, Senzatie de corpi străini la nivel ocular, Hiperlacrimație, Edem palpebral, Hemoragie la locul de injecție, Keratită punctată, Hiperemie conjunctivală, Hiperemie oculară.	Endoftalmită**, Dezlipire de retină, Ruptură de retină, Irită, Uveită, Iridociclită, Opacități lenticulare, Defecte ale epitelului corneean, Iritație la locul de injecție, Senzatie anormală în ochi, Blefărită, Congestie a camerei anterioare, Edem corneean	Cecitate, Cataractă traumatică, Vitrită, Hipopion

* Tulburări cunoscute a fi asociate cu DMLV forma umedă. Observate numai în studiile efectuate la pacienții cu DMLV forma umedă.

** Endoftalmite de cultură pozitivă și cultură negativă

*** În timpul perioadei de după punerea pe piață, raportările de hipersensibilitate au inclus erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, și cazuri izolate de reacții anafilactice severe/reacții anafilactoide.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Într-un studiu clinic de fază III efectuat la pacienții cu DMLV forma umedă a fost observată o incidență crescută a hemoragiilor conjunctivale la pacienții tratați cu medicamente antiagregante. Această incidență crescută a fost comparabilă cu cea apărută la pacienții tratați cu ranibizumab și Eylea.

Evenimentele arteriale tromboembolice (EAT) sunt evenimente adverse potențial corelate cu inhibiția sistemică a VEGF. Există un risc teoretic de evenimente arteriale tromboembolice, inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, în urma administrării intravitrice de inhibitori ai VEGF. A fost observată o rată scăzută a incidenței evenimentelor tromboembolice arteriale în studiile clinice cu Eylea la pacienții cu DMLV, EMD, OVR și NVC miopică. Referitor la toate indicațiile, nu a fost

observată nicio diferență notabilă între grupurile tratate cu aflibercept și grupurile comparator respective.

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există un risc potențial de imunogenitate în cazul administrării Eylea.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice s-au utilizat doze de până la 4 mg la intervale lunare și au apărut cazuri izolate de supradozaj la doze de 8 mg.

Supradozajul cu un volum crescut de soluție injectabilă poate crește presiunea intraoculară. Prin urmare, în cazul supradozajului trebuie monitorizată presiunea intraoculară și trebuie inițiat tratamentul adecvat de către medicul curant, dacă acest lucru este considerat necesar (vezi pct. 6.6).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente oftalmologice / Medicamente antineovascularizație
Codul ATC: S01LA05

Aflibercept este o proteină recombinantă de fuziune, formată din porțiuni ale domeniilor extracelulare ale receptorilor 1 și 2 ai VEGF uman, fuzionate cu porțiunea Fc a IgG1 umane.

Aflibercept este obținut prin tehnologie ADN recombinantă în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) K1.

Aflibercept acționează ca un receptor capcană, solubil, care se leagă de VEGF-A și de factorul placentar de creștere (PlGF), cu afinitate superioară receptorilor naturali ai acestora și astfel poate inhiba legarea și activarea acestor receptori înrudiți ai VEGF.

Mecanism de acțiune

Factorul A endotelial de creștere vasculară (VEGF-A) și factorul placentar de creștere (PlGF) sunt membri ai familiei VEGF a factorilor angiogenici, care pot acționa ca factori puternici mitogeni, chemotactici și de permeabilitate vasculară pentru celulele endoteliale. VEGF acționează prin intermediul a doi receptori ai tirozin kinazelor, VEGFR-1 și VEGFR-2, prezenți pe suprafața celulelor endoteliale. PlGF se leagă numai de VEGFR-1, prezent de asemenea pe suprafața leucocitelor. Activarea în exces a acestor receptori de către VEGF-A poate determina apariția neovascularizației patologice și creșterea permeabilității vasculare. În aceste procese, PlGF poate acționa sinergic cu VEGF-A și este cunoscut, de asemenea, ca promotor al infiltrației leucocitare și inflamației vasculare.

Efecte farmacodinamice

DMLV forma umedă

DMLV forma umedă se caracterizează prin apariția neovascularizației patologice coroidale (NVC). Scurgerea sângelui și lichidelor de la nivelul NVC poate provoca îngroșare retiniană sau edem retinian și/sau hemoragie sub-/intraretiniană, ceea ce duce la pierderea acuității vizuale.

La pacienții tratați cu Eylea (o injecție administrată lunar, timp de trei luni consecutiv, urmată de o injecție la intervale de 2 luni), grosimea centrală a retinei [GCR] a scăzut curând după inițierea tratamentului și dimensiunea medie a leziunii NVC a scăzut, ceea ce confirmă rezultatele observate în cazul administrării ranibizumabului lunar în doză de 0,5 mg.

În studiul clinic VIEW1 s-au evidențiat scăderi medii ale GCR la tomografia în coerență optică (TCO) a scăderii medii ale îngroșării retinei (-130 și -129 microni în săptămâna 52 pentru grupele de studiu la care s-a administrat Eylea 2 mg la intervale de 2 luni și, respectiv, ranibizumab 0,5 mg administrat lunar). De asemenea, la momentul săptămânii 52 în cadrul studiului clinic VIEW2, TCO a evidențiat scăderi medii ale GCR (-149 și -139 microni pentru grupele de studiu la care s-au administrat Eylea 2 mg la intervale de 2 luni și, respectiv, ranibizumab 0,5 mg administrat lunar). Scăderea dimensiunii NVC și scăderea GCR au fost în general menținute în al 2-lea an al studiilor. Studiul clinic ALTAIR, efectuat la pacienți japonezi, cu DMLV forma umedă, naivi la tratament, arată rezultate similare cu ale studiilor VIEW, folosind 3 injecții lunare inițiale, de 2 mg Eylea, urmate de o injecție după alte 2 luni, iar apoi continuat cu un regim de tip „tratament și extindere” cu intervale de tratament variabile (ajustări de 2 sau 4 săptămâni) până la un interval de maximum 16 săptămâni, conform criteriilor specificate anterior.

În săptămâna 52, au existat scăderi medii ale grosimii centrale a retinei (GCR) la TCO, de -134,4 și -126,1 microni pentru grupul cu ajustare de 2 săptămâni și respectiv grupul cu ajustare de 4 săptămâni. Proporția pacienților fără fluid la TCO în săptămâna 52 a fost de 68,3% și 69,1% în grupurile cu ajustare de 2 și 4 săptămâni. În general, scăderea GCR s-a păstrat în ambele brațe ale studiului ALTAIR în al doilea an.

Studiul clinic ARIES a fost proiectat pentru explorarea non-inferiorității unui regim de doze de tipul tratament și extindere cu Eylea 2 mg inițiat imediat după administrarea inițială a 3 injecții lunare și o injecție suplimentară după 2 luni versus un regim de doze de tipul tratament și extindere inițiat la un an după tratament. Pentru pacienții care aveau nevoie de doze mai frecvente decât Q8, cel puțin o dată pe parcursul studiului, GCR a rămas mărită, dar scăderea medie a GCR de la nivelul de bază la săptămâna 104 a fost -160,4 microni, similară cu cea a pacienților tratați la Q8 sau intervale mai puțin frecvente.

Edem macular secundar OVCR și ORVR

În OVCR și ORVR apare ischemia retiniană, aceasta semnalând eliberarea VEGF care, la rândul său, destabilizează joncțiunile compacte și stimulează proliferarea celulelor endoteliale. Reglarea ascendentă a VEGF este asociată cu ruperea barierei hemato-retiniene, permeabilitate vasculară crescută, edem retinian și complicații ale neovascularizației.

La pacienții tratați cu o injecție de Eylea 2 mg lunar, timp de 6 luni consecutiv, s-a observat un răspuns consistent, rapid și intens în ceea ce privește morfologia (măsurată prin îmbunătățirea medie a GCR). În săptămâna 24, reducerea GCR a fost statistic superioară, față de grupul de control, în toate cele 3 studii clinice (COPERNICUS în OVCR: -457 vs. -145 microni; GALILEO în OVCR: -449 vs. -169 microni; VIBRANT în ORVR: -280 vs. -128 microni).

Această reducere a GCR față de momentul inițial s-a menținut până la sfârșitul fiecărui studiu clinic, săptămâna 100 în studiul clinic COPERNICUS, săptămâna 76 în studiul clinic GALILEO și săptămâna 52 în studiul clinic VIBRANT.

Edem macular diabetic

Edemul macular diabetic este o consecință a retinopatiei diabetice și se caracterizează prin creșterea permeabilității vasculare și deteriorarea capilarelor retiniene, care poate duce la pierderea acuității vizuale.

La pacienții tratați cu Eylea, cea mai mare parte dintre aceștia având diagnostic de diabet zaharat de tip 2, s-a observat un răspuns rapid și intens în ceea ce privește morfologia (GCR, scorul DRSS).

În studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}, scăderile medii semnificativ statistic mai mari ale GCR față de valoarea inițială în săptămâna 52 au fost observate la pacienții tratați cu Eylea comparativ cu pacienții din grupul de control cu laser, fiind de -192,4 microni și -183,1 microni pentru grupurile tratate cu Eylea 2Q8 și, respectiv, -66,2 microni și -73,3 microni pentru grupurile de control. În săptămâna 100, scăderea s-a menținut, cu -195,8 microni și -191,1 microni pentru grupurile tratate cu Eylea 2Q8 și respectiv cu -85,7 și -83,9 microni pentru grupurile de control, în studiile VIVID^{DME} și VISTA^{DME}.

În studiile VIVID^{DME} și VISTA^{DME}, o îmbunătățire ≥ 2 trepte a scorului DRSS (Scorul severității retinopatiei diabetice) a fost evaluată în manieră prespecificată. Scorul DRSS a putut fi clasificat pe grade la 73,7% dintre pacienții din studiul VIVID^{DME} și la 98,3% dintre pacienții din studiul VISTA^{DME}. În săptămâna 52, la 27,7% și 29,1% dintre pacienții din grupurile tratate cu Eylea 2Q8 și la 7,5% și 14,3% dintre pacienții din grupurile de control s-a înregistrat o îmbunătățire ≥ 2 trepte a scorului DRSS. În săptămâna 100, procentele respective au fost de 32,6% și 37,1% dintre pacienții din grupurile tratate cu Eylea 2Q8 și 8,2% și 15,6% dintre pacienții din grupurile de control.

Studiul clinic VIOLET a comparat trei regimuri diferite de dozare a Eylea 2mg pentru tratamentul EMD după cel puțin un an de tratament la intervale fixe, când tratamentul a fost inițiat cu 5 doze lunare consecutive urmate de doze la fiecare 2 luni. În săptămâna 52 și săptămâna 100 ale studiului, adică al doilea și al treilea an de tratament, media schimbărilor GCR era similară din punct de vedere clinic pentru “tratament și extindere” (2T&E), *pro re nata* (2PRN) și 2Q8, respectiv cu variații de -2,1, 2,2 și -18,8 microni în săptămâna 52 și variații de 2,3, -13,9 și -15,5 microni în săptămâna 100.

Neovascularizație coroidală miopică

Neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică) este o cauză frecventă a pierderii vederii la adulții cu miopie patologică. Aceasta apare ca mecanism de vindecare a leziunilor, în urma ruperii membranei Bruch și reprezintă cel mai dăunător eveniment pentru vedere în miopia patologică.

La pacienții tratați cu Eylea în studiul clinic MYRROR (o injecție administrată la începutul terapiei, fiind administrate injecții suplimentare în cazul persistenței sau al recurenței bolii) GCR s-a diminuat la scurt timp după inițierea tratamentului fiind în favoarea tratamentului cu Eylea în săptămâna 24 (-79 microni pentru grupul tratat cu Eylea 2 mg și, respectiv, -4 microni pentru grupul de control), care s-a menținut până în săptămâna 48. În plus, leziunea NVC medie s-a redus.

Eficacitate și siguranță clinică

DMLV forma umedă

Siguranța și eficacitatea clinică a Eylea au fost evaluate în două studii randomizate, multicentrice, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlate activ, la pacienți cu DMLV forma umedă (VIEW1 și VIEW2) cu un număr total de 2412 pacienți tratați și evaluați în vederea stabilirii eficacității (1817 pacienți la care s-a administrat Eylea). Vârsta pacienților a variat de la 49 ani la 99 ani, cu o medie de 76 ani. În aceste studii clinice, aproximativ 89% (1,616/1,817) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, iar aproximativ 63% (1,139/1,817) aveau

vârsta de 75 ani sau mai mult. În cadrul fiecărui studiu, pacienții au fost repartizați randomizat, în raport de 1:1:1:1, la unul din cele 4 regimuri de dozaj:

- 1) Eylea administrat în doză de 2 mg la intervale de 8 săptămâni, după administrarea a 3 doze inițiale la intervale lunare (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administrat în doză de 2 mg la intervale de 4 săptămâni (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea administrat în doză de 0,5 mg la intervale de 4 săptămâni 4 (Eylea 0,5Q4); și
- 4) ranibizumab administrat în doză de 0,5 mg la intervale de 4 săptămâni (ranibizumab 0,5Q4).

În al doilea an al studiilor, pacienților li s-a administrat în continuare doza la care au fost inițial repartizați randomizat, dar cu un program modificat de administrare a dozelor, pe baza evaluării rezultatelor vizuale și anatomice, cu un interval maxim de dozaj de 12 săptămâni, definit de protocol.

În ambele studii, obiectivul principal al eficacității a fost procentul pacienților din grupele de studiu, care și-au menținut acuitatea vizuală, de exemplu pierderea a mai puțin de 15 litere din acuitatea vizuală în săptămâna 52, de la momentul inițial.

În studiul clinic VIEW1, în săptămâna 52, 95,1% dintre pacienții din grupul tratat cu Eylea 2Q8 au menținut acuitatea vizuală, comparativ cu 94,4% dintre pacienții în grupul căruia s-a administrat ranibizumab 0,5Q4.

În studiul clinic VIEW2, în săptămâna 52, 95,6% dintre pacienții din grupul tratat cu Eylea 2Q8 și-au menținut acuitatea vizuală, comparativ cu 94,4% dintre pacienții în grupul căruia s-a administrat ranibizumab 0,5Q4.

În ambele studii, tratamentul cu Eylea s-a dovedit a fi non-inferior și echivalent din punct de vedere clinic cu grupul căruia s-a administrat ranibizumab 0,5Q4.

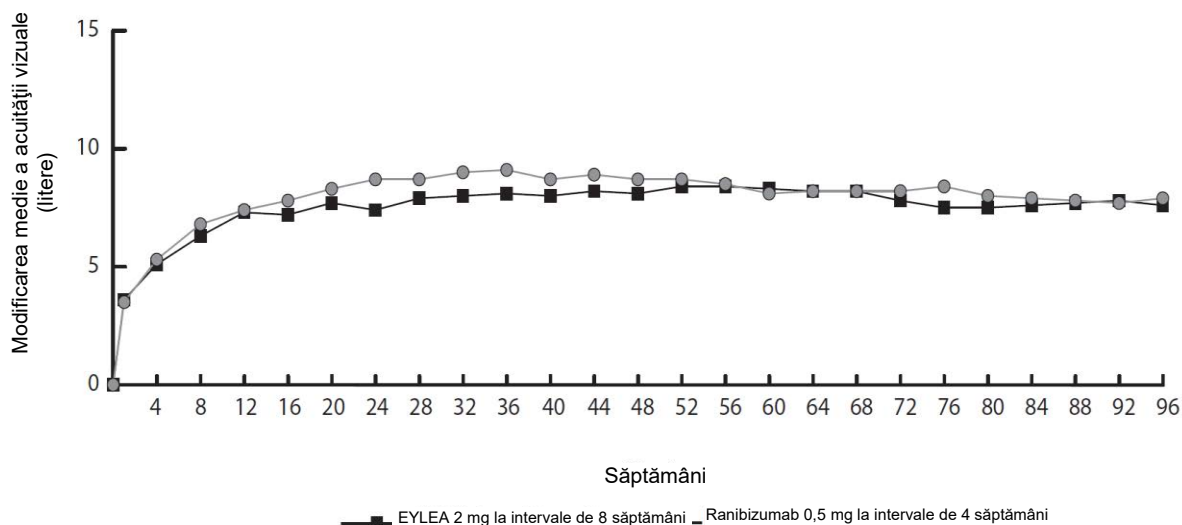
Rezultatele detaliate provenite din analiza centralizată a ambelor studii sunt prezentate în Tabelul 3 și Figura 1 de mai jos.

Tabelul 2: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 (analiză primară) și în săptămâna 96; date combinate provenite din studiile VIEW1 și VIEW2^{B)}

Rezultat privind eficacitatea	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg la intervale de 8 săptămâni, după administrarea a 3 doze inițiale la intervale lunare) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg la intervale de 4 săptămâni) (N = 595)	
	Săptămâna 52	Săptămâna 96	Săptămâna 52	Săptămâna 96
Numărul mediu de injecții	7,6	11,2	12,3	16,5
Numărul mediu de injecții din săptămâna 52 până în săptămâna 96		4,2		4,7
Procentul pacienților cu < 15 litere pierdute față de momentul inițial SPP ^{A)}	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Diferență ^{C)} (ÎI95%) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS ^{A)} față de momentul inițial	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferența în media celor mai mici pătrate ^{A)} (litere ETDRS) ^{C)} (ÎI95%) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Procentul pacienților cu ≥ 15 litere câștigate față de momentul inițial	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferență ^{C)} ÎI(95%) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

- ^{A)} AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)
LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA
SPP: Set Per Protocol (set pentru fiecare protocol)
- ^{B)} Setul complet de analiză (FAS), Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) pentru toate analizele, cu excepția procentului de pacienți la care acuitatea vizuală a fost menținută în săptămâna 52, reprezentând setul pentru fiecare protocol (PPS)
- ^{C)} Diferența este reprezentată de valoarea grupului cu Eylea minus valoarea grupului cu ranibizumab. O valoare pozitivă favorizează Eylea.
- ^{D)} Intervalul de încredere (ÎI) calculat prin aproximare normală
- ^{E)} După inițierea tratamentului cu doze administrate la intervale de trei luni
- ^{F)} Un interval de încredere complet superior valorii de -10% indică non-inferioritatea Eylea față de ranibizumab

Figura 1 Modificarea medie a acuității vizuale de la momentul inițial până în săptămâna 96 pentru datele centralizate provenite din studiile View1 și View2



În analiza datelor centralizate provenite din studiile VIEW1 și VIEW2, Eylea a demonstrat modificări semnificative din punct de vedere clinic față de momentul inițial, conform Chestionarului privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI VFQ-25), fără diferențe semnificative clinic față de ranibizumab. Importanța acestor modificări a fost similară celor observate în studiile publicate, corespunzând unui câștig de 15 litere din acuitatea vizuală optim corectată (AVOC).

În al 2-lea an al studiilor, eficacitatea s-a menținut, în general, conform ultimei evaluări din săptămâna 96, și 2-4% dintre pacienți au necesitat administrarea lunară a tuturor injecțiilor, iar 1/3 dintre pacienți au necesitat cel puțin o injecție la un interval de tratament de numai o lună.

Scăderile medii ale zonei NVC au fost evidente la toate grupele de tratament în ambele studii.

Rezultatele privind eficacitatea în toate subgrupele care au putut fi evaluate (de exemplu vârstă, sex, rasă, acuitate vizuală la momentul inițial, tipul leziunii, mărimea leziunii) în fiecare studiu și în analiza combinată au confirmat rezultatele în populația generală.

ALTAIR a fost un studiu multicentric de 96 de săptămâni, randomizat, deschis, efectuat la 247 pacienți japonezi cu DMLV forma umedă, naivi la tratament, dezvoltat pentru a evalua eficacitatea și siguranța Eylea după două intervale (2 săptămâni și 4 săptămâni) de ajustare a unui regim de tip „tratament și extindere”.

Tuturor pacienților li s-au administrat doze lunare de 2mg Eylea, timp de 3 luni, urmate de o injecție după un interval de 2 luni. În săptămâna 16, pacienții au fost randomizați 1:1 în două grupuri de tratament: 1) Eylea „tratament și extindere” cu ajustări la 2 săptămâni și 2) Eylea „tratament și extindere” cu ajustări la 4 săptămâni. Decizia de a extinde sau a scurta intervalele de tratament a fost luată în funcție de criteriile vizuale și/sau anatomice definite de protocol cu un interval de tratament de maximum 16 săptămâni pentru ambele grupuri.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost schimbarea medie a AVOC de la nivelul de bază la săptămâna 52. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost reprezentate de proporția de pacienți care nu au pierdut ≥ 15 litere și proporția de pacienți care au câștigat cel puțin 15 litere din AVOC de la nivelul de bază la săptămâna 52.

În săptămâna 52, pacienții din brațul de „tratament și extindere” cu ajustări la 2 săptămâni au obținut un câștig mediu de 9,0 litere din nivelul de bază, comparativ cu 8,4 litere pentru cei din grupul cu ajustare la 4 săptămâni [LS diferența medie în litere (95% ÎI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Proporția de pacienți care nu au pierdut ≥ 15 litere în cele două brațe de tratament a fost similară (96,7% la grupul cu ajustare la 2 săptămâni și 95,9% la 4 săptămâni). Proporția de pacienți ce au avut un câștig ≥ 15 litere în săptămâna 52 a fost 32,5% în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și 30,9% în grupul cu

ajustare la 4 săptămâni. Proporția de pacienți la care s-a extins intervalul de tratament la 12 săptămâni sau mai mult a fost 42,3% în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și 49,6% în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. Suplimentar, în grupul cu ajustare la 4 săptămâni, la 40,7% din pacienți s-a extins intervalul de tratament la 16 săptămâni. La ultima vizită până la săptămâna 52, 56,8% și 57,8% dintre pacienții din grupurile cu ajustare la 2 și respectiv 4 săptămâni au avut următoarea injecție programată la un interval de 12 săptămâni sau mai mare.

În al doilea an de studiu, în general eficacitatea s-a păstrat până la și incluzând ultima evaluare din săptămâna 96, cu un câștig mediu față de nivelul de bază de 7,6 litere în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și de 6,1 litere în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. Proporția de pacienți la care s-a extins intervalul de tratament la 12 săptămâni sau peste acest interval a fost de 56,9% în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și de 60,2% în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. La ultima vizită, înainte de săptămâna 96, la 64,9% și 61,2% dintre pacienții din grupul cu ajustare la 2 și respectiv 4 săptămâni a fost planificată următoarea injecție la un interval de 12 săptămâni sau mai mare. În timpul celui de-al doilea an de tratament pacienții din cele două grupuri cu ajustare la 2 și respectiv 4 săptămâni li s-a administrat în medie 3,6 și, respectiv 3,7 injecții. Pentru perioada de 2 ani de tratament, pacienților li s-a administrat o medie de 10,4 injecții.

Profilurile de siguranță oculară și sistemică au fost similare cu siguranța observată în studiile pivot VIEW1 și VIEW2.

ARIES a fost un studiu cu o durată de 104 săptămâni, multicentric, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ efectuat la 269 pacienți naivi la tratament pentru DMLV forma umedă, proiectat pentru a evalua non-inferioritatea în termeni de eficacitate precum și siguranță a unui regim de doze de tipul tratament și extindere inițiat după 3 doze lunare consecutive urmate de o extindere la un interval de tratament de 2 luni versus regimul de doze tip tratament și extindere inițiat după primul an de tratament.

Studiul ARIES a explorat de asemenea și procentul de pacienți care au necesitat tratament mai frecvent de 8 săptămâni pe baza deciziei investigatorului. Din 269 pacienți, 62 pacienți au primit doze mai frecvente cel puțin o dată pe parcursul studiului. Acești pacienți au rămas în studiu și au primit tratament în acord cu evaluarea clinică cea mai bună a investigatorului, dar nu mai frecvent de 4 săptămâni și intervalele de tratament au putut fi extinse din nou ulterior. Intervalul mediu de tratament după decizia de a trata mai frecvent a fost de 6,1 săptămâni. În săptămâna 104 AVOC a fost mai mică la pacienții care au avut nevoie de tratament intensiv cel puțin o dată pe parcursul studiului, comparativ cu pacienții care nu au avut nevoie, iar schimbarea medie în AVOC la finalul studiului față de nivelul de bază a fost de $+2,3 \pm 15,6$ litere. Printre pacienții tratați mai frecvent, 85,5% și-au menținut vederea, de exemplu au pierdut mai puțin de 15 litere și 19,4% au câștigat 15 litere sau mai multe. Profilul de siguranță pentru pacienții tratați mai frecvent de 8 săptămâni a fost comparabil cu datele de siguranță din studiile VIEW 1 și VIEW 2.

Edem macular secundar OVCR

Siguranța și eficacitatea clinică a Eylea au fost evaluate în două studii randomizate, multicentrice, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlate cu tratament fictiv, la pacienți cu edem macular secundar OVCR (COPERNICUS și GALILEO cu un număr total de 358 pacienți care au fost tratați și evaluați în vederea stabilirii eficacității (217 cu Eylea). Vârsta pacienților a variat între 22 ani și 89 ani, cu o medie de 64 ani. În studiile efectuate la pacienți cu OVCR, aproximativ 52% (112/217) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, și aproximativ 18% (38/217) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. În ambele studii, pacienții au fost repartizați randomizat, în raport de 3:2, fie în grupul cu Eylea 2 mg administrat la intervale de 4 săptămâni (2Q4), fie în grupul de control, pentru a li se administra injecții cu tratament fictiv, la intervale de 4 săptămâni, pentru un total de 6 injecții.

După administrarea unei injecții lunar, timp de 6 luni consecutiv, pacienților li s-a administrat tratament numai dacă au întrunit criteriile specificate în prealabil pentru repetarea tratamentului, cu excepția pacienților din grupul de control din cadrul studiului clinic GALILEO, care au continuat administrarea de tratament fictiv (control față de control) până în săptămâna 52. Începând din acest moment, tuturor pacienților li s-a administrat tratament dacă au întrunit criteriile specificate în prealabil.

În ambele studii, obiectivul principal al eficacității a fost procentul pacienților care a câștigat cel puțin 15 litere din AVOC în săptămâna 24, comparativ cu momentul inițial. A doua variabilă de eficacitate secundară a fost modificarea acuității vizuale în săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial.

Diferența între grupurile de tratament a fost favorabilă pentru Eylea într-un mod semnificativ statistic, în ambele studii. Îmbunătățirea maximă a acuității vizuale s-a realizat la 3 luni cu stabilizarea ulterioară asupra acuității vizuale și asupra GCR până la 6 luni. Diferența semnificativă statistic a fost menținută până în săptămâna 52.

Rezultatele detaliate din analiza ambelor studii sunt prezentate în Tabelul 3 și Figura 2 de mai jos.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 24, săptămâna 52 și săptămâna 76/100 (Set complet de analiză cu LOCF^{C)}) în studiile COPERNICUS și GALILEO

Rezultate privind eficacitatea	Studiul COPERNICUS						Studiul GALILEO					
	24 săptămâni		52 săptămâni		100 săptămâni		24 săptămâni		52 săptămâni		76 săptămâni	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Control (N= 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Control ^{E)} (N=73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Control ^{E,F)} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Control ^{G)} (N = 68)
Procentul pacienților care au câștigat ≥ 15 litere din AVOC ^{C)} față de momentul inițial	56%	12%	55%	30%	49,1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29.4%
Diferența ponderată ^{A,B,E)} (ÎI 95%)	44,8% (33,0, 56,6)		25,9% (11,8, 40,1)		26,7% (13,1, 40,3)		38,3% (24,4, 52,1)		27,9% (13,0, 42,7)		28,0% (13,3, 42,6)	
valoare-p	p < 0,0001		p = 0,0006		p=0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p=0,0004	
Modificarea medie în AVOC ^{C)} măsurată prin scorul literelor ETDRS ^{C)} față de momentul inițial (DS)	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)
Diferența în valoarea medie a LS ^{A,C,D,E)} (ÎI 95%)	21,7 (17,4, 26,0)		12,7 (7,7, 17,7)		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7)		13,2 (8,2, 18,2)		7,6 (2,1, 13,1)	
valoare-p	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p=0,0070	

A) Diferența este reprezentată de tratamentul cu Eylea 2 mg administrată o dată la 4 săptămâni minus tratament de control

B) Diferența și intervalul de încredere (ÎI) sunt calculate utilizând testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustat în funcție de regiune (America față de restul lumii pentru studiul clinic COPERNICUS și Europa față de Asia/Pacific pentru studiul clinic GALILEO) și AVOC la momentul inițial (> 20/200 and ≤ 20/200)

C) AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)

LOCF: Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate

DS: Deviație standard

LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA

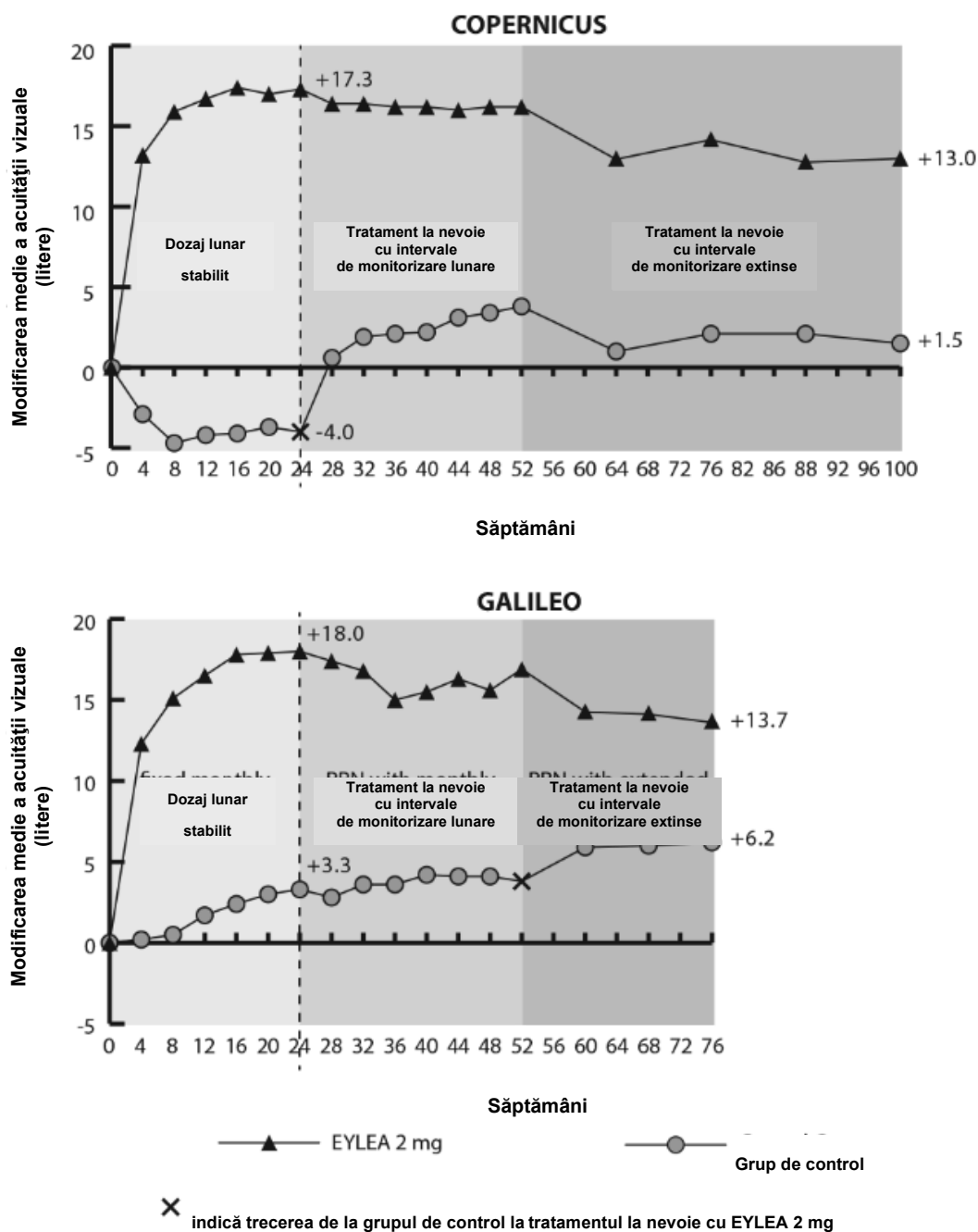
D) LS diferența în media celor mai mici pătrate și intervalul de încredere (ÎI) pe baza modelului ANCOVA cu factori de tipul: grup de tratament, regiune (America față de restul lumii pentru studiul clinic COPERNICUS și Europa față de Asia/Pacific pentru studiul clinic GALILEO) și AVOC la momentul inițial (> 20/200 și ≤ 20/200)

E) În studiul clinic COPERNICUS, pacienților din grupul de control li s-a putut administra Eylea la nevoie, la intervale de 4 săptămâni, din săptămâna 24 până în săptămâna 52; pacienții efectuau vizite la interval de 4 săptămâni

F) În studiul clinic COPERNICUS, atât pacienților din grupul de control cât și cei cărora li s-a administrat Eylea 2 mg, li s-a putut administra Eylea 2 mg la nevoie, la intervale de 4 săptămâni, din săptămâna 52 până în săptămâna 96; pacienții efectuau vizite trimestriale obligatorii, dar era posibil să fie consultați cu o frecvență de 4 săptămâni, în cazul în care era necesar.

G) În studiul clinic GALILEO, atât pacienților din grupul de control cât și cei cărora li s-a administrat Eylea 2 mg, li s-a putut administra Eylea 2 mg la nevoie, la intervale de 8 săptămâni, din săptămâna 52 până în săptămâna 68; pacienții efectuau vizite la interval de 8 săptămâni.

Figura 2: Modificarea medie de la momentul inițial în săptămâna 76/100 în ceea ce privește acuitatea vizuală în funcție de grupul de tratament pentru studiile COPERNICUS și GALILEO (Set complet de analiză)



În studiul clinic GALILEO, un procent de 86,4% (n=89) din grupul care a primit tratament cu Eylea și 79,4% (n = 54) din grupul care a primit tratament fictiv au fost injectați pentru OVCR la momentul inițial. În săptămâna 24, procentul a fost de 91,8% (n = 89) în grupul care a primit tratament cu Eylea și 85,5% (n = 47) în grupul care a primit tratament fictiv. Aceste proporții s-au menținut în săptămâna 76, cu 84,3% (n = 75) în grupul care a primit tratament cu Eylea și 84,0% (n = 42) în grupul care a primit tratament fictiv.

În studiul clinic COPERNICUS, un procent de 67,5% (n=77) din grupul care a primit tratament cu Eylea și 68,5% (n = 50) din grupul care a primit tratament fictiv au fost injectați pentru OVCR la momentul inițial. În săptămâna 24, procentul a fost de 87,4% (n = 90) în grupul care a primit tratament cu Eylea și 58,6% (n = 34) în grupul care a primit tratament fictiv. Aceste proporții s-au menținut în săptămâna 100, 76,8 % (n = 76) în grupul care a primit tratament cu Eylea și 78% (n =

39) în grupul care a primit tratament fictiv. Pacienții din grupul care a primit tratament fictiv au fost eligibili pentru a primi Eylea începând cu săptămâna 24.

Efectul benefic al tratamentului cu Eylea asupra funcției vizuale a fost similar la grupurile inițiale de pacienți perfuzați și ne-perfuzăți. Rezultatele privind eficacitatea în alte subgrupuri, care au putut fi evaluate în fiecare studiu (de exemplu: vârstă, sex, rasă, acuitate vizuală la momentul inițial, durata OVCR), au confirmat rezultatele în populația generală.

În analiza datelor centralizate provenite din studiile clinice GALILEO și COPERNICUS, Eylea a demonstrat modificări semnificative din punct de vedere clinic față de momentul inițial, conform Chestionarului privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI VFQ-25). Importanța acestor modificări a fost similară celor observate în studiile publicate, corespunzând unui câștig de 15 litere din acuitatea vizuală optim corectată (AVOC).

Edem macular secundar ORVR

Siguranța și eficacitatea Eylea au fost evaluate printr-un studiu randomizat, multicentric, cu dublu orb, controlat, cu comparator activ, desfășurat la pacienți cu edem macular secundar ORVR (ocluziei de ram venos retinian) (Studiul VIBRANT), inclusiv ocluziei hemiretiniene a venei centrale a retinei. În studiul clinic VIBRANT, un număr total de 181 de pacienți au fost tratați și evaluați privind eficacitatea (la 91 dintre pacienți s-a administrat tratament cu Eylea). Vârsta pacienților a variat între 42 ani și 94 ani, cu o medie de 65 ani. În cadrul studiului la pacienții cu ORVR, aproximativ 58% (53/91) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, iar aproximativ 23% (21/91) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. În cadrul studiului, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1, fie pentru a li se administra Eylea 2 mg administrată la interval de 8 săptămâni - după 1 injecție administrată lunar, timp de 6 luni consecutiv, fie pentru a li se efectua fotocoagulare laser la momentul inițial (grupul de control laser). A fost posibil ca pacienților din grupul de control laser să li se efectueze fotocoagulare laser suplimentară (denumită „tratament laser de salvare“) începând cu săptămâna 12, la un interval minim de 12 săptămâni. Pe baza unor criterii prestabilite pacienții din grupul de tratament laser au primit tratament de salvare cu Eylea 2 mg începând cu săptămâna 24, administrat la interval de 4 săptămâni, timp de 3 luni consecutiv, urmat de injecții intravitroase la interval de 8 săptămâni.

În studiul clinic VIBRANT, criteriul principal de eficacitate a fost reprezentat de proporția de pacienți care au realizat un câștig de cel puțin 15 litere din AVOC în săptămâna 24 în comparație cu momentul inițial și grupul tratat cu Eylea a fost superioară grupului de control laser.

Un obiectiv secundar de eficacitate a fost modificarea acuității vizuale în săptămâna 24, comparativ cu valoarea inițială, care a fost semnificativ în favoarea Eylea, din punct de vedere statistic, în studiul clinic VIBRANT. Evoluția ameliorării vizuale a fost rapidă, iar îmbunătățirea maximă a fost atinsă în luna a-3-a, cu menținerea efectului până în luna 12.

În grupul tratat cu laser, la 67 de pacienți li s-a administrat tratament de salvare cu Eylea începând cu săptămâna 24 (grupul comparator activ/grupul tratat cu Eylea 2 mg) ceea ce a dus la ameliorarea acuității vizuale cu aproximativ 5 litere din săptămâna 24 până în săptămâna 52.

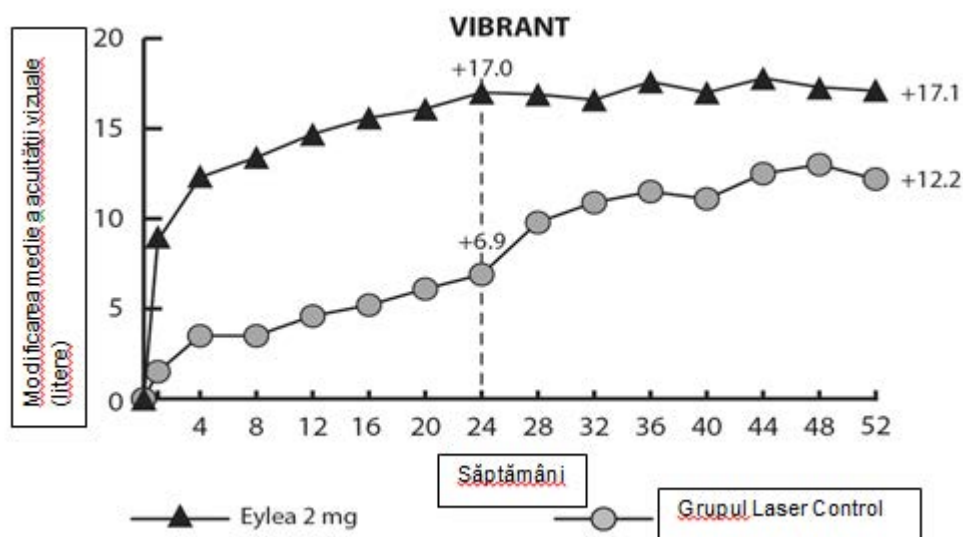
Rezultate detaliate din analiza studiului clinic VIBRANT sunt prezentate în Tabelul 4 și Figura 3 de mai jos.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 24 și săptămâna 52 (Set complet de analiză cu LOCF) în studiul clinic VIBRANT

Rezultate privind eficacitatea	Studiul VIBRANT			
	24 săptămâni		52 săptămâni	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Control Activ (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Control Activ (laser)/Eylea 2mg ^{E)} (N = 90)
Procentul pacienților care au câștigat ≥ 15 litere față de momentul inițial (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Diferența ponderată ^{A,B)} (Î 95%) valoare-p	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
Modificarea medie în AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS față de momentul inițial (DS)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Diferența în valoarea medie a LS ^{A,C)} (Î 95%) valoare-p	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

- A) Diferența este reprezentată de Eylea 2 mg administrată la interval de 4 săptămâni minus tratament de control activ (laser)
- B) Diferența și intervalul de încredere (Î) sunt calculate utilizând schema de ponderare Mantel-Haenszel ajustat în funcție de regiune (America față de Japonia) și AVOC la momentul inițial ($> 20/200$ și $\leq 20/200$)
- C) LS diferența în media celor mai mici pătrate și intervalul de încredere (Î 95%) pe baza modelului ANCOVA cu factori de tipul: grup de tratament, AVOC la momentul inițial ($> 20/200$ și $\leq 20/200$) și regiune (America față de Japonia) ca efecte fixe, și AVOC la momentul inițial ca și co-variantă.
- D) Din săptămâna 24, intervalul de tratament, al grupului tratat cu Eylea, a fost extins pentru toți pacienții de la 4 săptămâni la 8 săptămâni în timpul săptămânii 48.
- E) Începând cu săptămâna 24, pacienților din grupul tratat cu laser li s-ar putea administra tratament de salvare cu Eylea, dacă s-a atins cel puțin un criteriu prespecificat de eligibilitate. La un număr total de 67 subiecți din acest grup li s-a administrat tratament cu Eylea de salvare. Regimul stabilit pentru tratamentul cu Eylea de salvare a fost de 2 mg la interval de 4 săptămâni, urmate de administrarea unei injecții la interval de 8 săptămâni.
- F) valoare-p nominală

Figura 3: Studiul clinic VIBRANT - Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS față de momentul inițial în săptămâna 52



La momentul inițial, proporția pacienților perfuzați în grupul tratat cu Eylea și grupul tratat cu laser a fost de 60% și, respectiv, 68%. În săptămâna 24, proporția pacienților perfuzați în grupul tratat cu Eylea și grupul tratat cu laser a fost de 80% și, respectiv, 67%. În grupul tratat cu Eylea, proporția pacienților perfuzați a fost menținută până la săptămâna 52. În grupul tratat cu laser, în care pacienții au fost eligibili pentru tratamentul cu Eylea de salvare din săptămâna 24, proporția pacienților perfuzați a crescut la 78% până în săptămâna 52.

Edem macular diabetic

Siguranța și eficacitatea clinică a Eylea au fost evaluate în două studii clinice randomizate, multicentrice, dublu-orb, controlate activ, la pacienți cu EMD (VIVID^{DME} și VISTA^{DME}). Un total de 862 pacienți au fost tratați și evaluați din punct de vedere al eficacității, 576 cu Eylea.

Vârsta pacienților a variat între 23 ani și 87 ani, cu o medie de 63 ani. În studiile clinice efectuate cu pacienți cu EMD, aproximativ 47% (268/576) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea aveau vârsta de 65 ani sau mai mult și aproximativ 9% (52/576) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. Majoritatea pacienților din ambele studii clinice aveau diabet zaharat de tip II.

În ambele studii clinice, pacienții au fost repartizați randomizat, în raport de 1:1:1, pentru unul din cele 3 regimuri de dozare:

- 1) Eylea administrată în doză de 2 mg la intervale de 8 săptămâni, după administrarea unei injecții lunare, timp de 5 luni consecutiv (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administrată în doză de 2 mg la intervale de 4 săptămâni (Eylea 2Q4);
- 3) Foto-coagulare cu laser la nivel macular (control cu tratament activ).

Începând cu săptămâna 24, pacienții care îndeplineau condiția pentru un prag prespecificat de pierdere a vederii erau eligibili pentru a li se administra tratament suplimentar: pacienții din grupurile tratate cu Eylea puteau fi tratați cu laser, iar pacienții din grupul de control puteau fi tratați cu Eylea.

În ambele studii clinice, obiectivul principal al eficacității a fost modificarea medie a AVOC de la momentul inițial până în săptămâna 52, atât grupul tratat cu Eylea 2Q8, cât și grupul tratat cu Eylea 2Q4 au demonstrat eficacitate superioară statistic față de grupul de control. Acest beneficiu s-a menținut până în săptămâna 100.

Rezultatele detaliate provenind din analiza studiilor clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME} sunt prezentate în Tabelul 5 și Figura 4 de mai jos.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 și săptămâna 100 (Set complet de analiză cu LOCF) în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}

Rezultate privind eficacitatea	Studiul VIVID ^{DME}						Studiul VISTA ^{DME}					
	52 săptămâni			100 săptămâni			52 săptămâni			100 săptămâni		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Control activ (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Control activ (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Control activ (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Control activ (laser) (N=154)
Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS ^E față de momentul inițial	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferența valorii medii a LS ^{B,C,E} (ÎI 97,5%)	9,1 (6,4, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Procentul pacienților care au câștigat ≥ 15 litere din momentul inițial	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferența ajustată ^{D,C,E} (ÎI 97,5%)	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 După inițierea tratamentului cu 1 injecție administrată lunar, timp de 5 luni consecutiv

^B Media LS și ÎI pe baza modelului ANCOVA cu determinarea AVOC la momentul inițial drept covariabilă și un factor pentru grupul de tratament. În plus, regiunea (Europa/Australia față de Japonia) a fost inclusă ca factor pentru studiul clinic VIVID^{DME}, iar antecedentele de IM și/sau AVC au fost incluse ca factor pentru studiul clinic VISTA^{DME}.

^C Diferența este reprezentată de grupul tratat cu Eylea minus grupul cu tratament de control activ (laser)

^D Diferența cu interval de încredere (ÎI) și testul statistic sunt calculate utilizând schema de ponderare Mantel-Haenszel ajustată în funcție de regiune (Europa/Australia față de Japonia) pentru studiul clinic VIVID^{DME} și antecedentele medicale de IM sau AVC pentru studiul clinic VISTA^{DME}

^E AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată

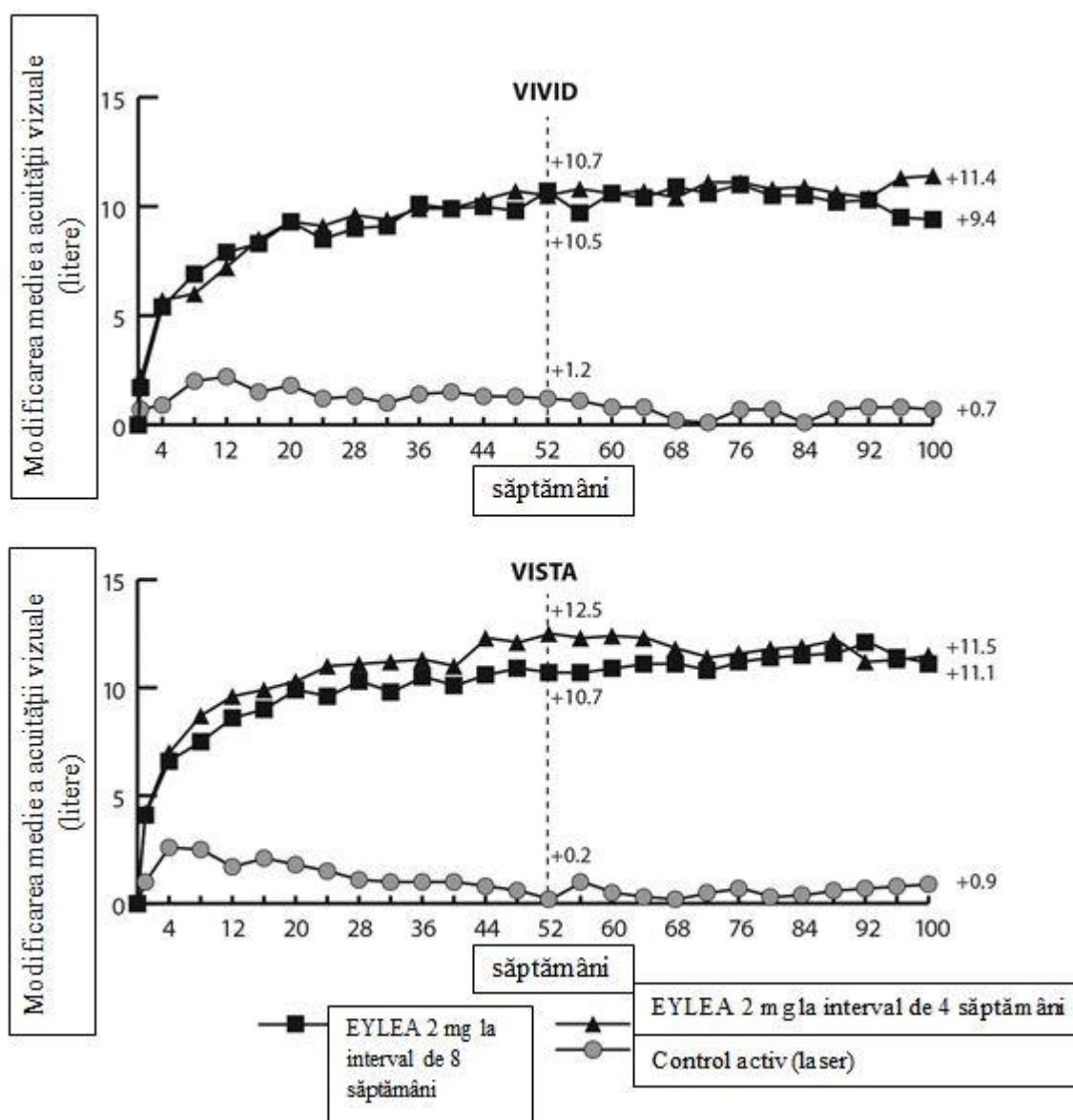
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)

LOCF: Extraprolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate

LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA

ÎI: Interval de încredere

Figura 4: Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS de la momentul inițial până în săptămâna 100 în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}



Efectele tratamentului în toate subgrupele evaluabile (de exemplu vârstă, sex, rasă, valoare HbA1c la momentul inițial, acuitate vizuală la momentul inițial, tratament anti-VEGF anterior) în fiecare studiu și în analiza combinată au fost, în general, în concordanță cu rezultatele obținute la populațiile globale.

În studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}, 36 pacienți (9%) și, respectiv, 197 pacienți (43%) au primit anterior tratament anti-VEGF, cu o perioadă de eliminare cu durată de 3 luni sau mai lungă. Efectele tratamentului la subgrupul de pacienți tratați cu un inhibitor de VEGF au fost similare cu efectele observate la pacienții naivi, care nu fuseseră tratați cu un inhibitor de VEGF.

Pacienții cu patologie bilaterală au fost eligibili pentru a li se administra tratament anti-VEGF la celălalt ochi, dacă medicul a considerat că este necesar acest lucru. În studiul clinic VISTA^{DME}, la 217 (70,7%) dintre pacienți li s-a administrat injecții bilaterale cu Eylea până în săptămâna 100; în studiul clinic VIVID^{DME}, la 97 (35,8%) dintre pacienții tratați cu Eylea li s-a administrat un tratament anti-VEGF diferit la celălalt ochi.

Un studiu clinic comparativ independent (DRCR.net Protocol T) a utilizat un regim de dozare flexibil pe baza unor criterii stricte ale TCO și a criteriilor de re-tratament privind acuitatea vizuală. În grupul

care a primit tratament cu aflibercept (n = 224), în săptămâna 52, acest regim a condus la o medie de 9,2 doze administrate la acești pacienți, similar cu numărul de doze administrate în grupul tratat cu Eylea 2Q8 în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}, în timp ce eficacitatea totală a grupului care a primit tratament cu aflibercept în studiul clinic Protocol T a fost comparabilă cu cea a grupului care a primit tratament cu Eylea 2Q8 în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}. În studiul clinic Protocolul T a fost observată o creștere medie de 13,3 litere a acuității vizuale, 42% dintre pacienți câștigând cel puțin 15 litere în acuitatea vizuală față de momentul inițial. Rezultatele privind siguranța au demonstrat că incidența generală a evenimentelor adverse oculare și non-oculare (inclusiv EAT) au fost comparabile în toate grupurile de tratament ale studiilor și între studii.

VIOLET, un studiu clinic de 100 de săptămâni, multicentric, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ la pacienți cu EMD a comparat trei regimuri diferite de dozare a Eylea 2 mg pentru tratamentul EMD după cel puțin un an de tratament la intervale fixe, când tratamentul a fost inițiat cu 5 doze lunare consecutive, urmate de doze la fiecare 2 luni. Studiul a evaluat non-inferioritatea Eylea 2 mg dozat conform regimului “tratament și extindere” (2T&E când intervalele de injectare au fost ținute la un minimum de 8 săptămâni și extins gradual pe baza rezultatelor clinice și anatomice) și Eylea 2mg dozat la nevoie (2PRN când pacienții au fost observați la fiecare 4 săptămâni și le-au fost administrate injecții la nevoie pe baza rezultatelor clinice și anatomice), comparat cu Eylea 2 mg dozat la fiecare 8 săptămâni (2Q8) pentru al doilea și al treilea an de tratament.

Obiectivul primar de evaluare a eficacității (modificarea AVOC față de nivelul inițial în săptămâna 52) a fost $0,5 \pm 6,7$ litere în grupul 2T&E și $1,7 \pm 6,8$ litere în grupul 2PRN comparativ cu $0,4 \pm 6,7$ litere în grupul 2Q8, obținând non-inferioritate statistică ($p < 0,0001$ pentru ambele comparații; limita NI 4 litere). Modificările AVOC față de nivelul de bază la săptămâna 100 erau consistente cu rezultatele săptămânii 52: $-0,1 \pm 9,1$ litere în grupul 2T&E și $1,8 \pm 9,0$ în grupul 2PRN comparat cu $0,1 \pm 7,2$ litere în grupul 2Q8. Media numărului de injecții peste 100 săptămâni a fost de 12,3, 10,0 și 11,5 pentru 2Q8fix, 2T&E și respectiv 2PRN.

Profilurile de siguranță oculară și sistemică în toate cele 3 grupuri de tratament au fost similare cu cele observate în studiile pivot VIVID și VISTA.

În grupul 2T&E, incrementele și decrementele pentru intervalele de injectare au fost la discreția investigatorului; ajustările de 2 săptămâni au fost recomandate în cadrul studiului

Neovascularizație coroidală miopică

Siguranța și eficacitatea Eylea au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlat cu tratament fictiv, efectuat la pacienți asiatici cu NVC miopică, netratați anterior. Un total de 121 de pacienți au fost tratați și au fost evaluați din punct de vedere al eficacității (90 cu Eylea). Vârsta pacienților a variat între 27 ani și 83 ani, cu o medie de 58 ani. În cadrul studiului efectuat la pacienți cu NCV miopică, aproximativ 36% (33/91) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu Eylea aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, și aproximativ 10% (9/91) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult.

Pacienții au fost repartizați aleator într-un raport de 3:1 pentru a primi fie 2 mg Eylea intravitros, fie injecții cu tratament fictiv, administrate la începutul studiului, injecții suplimentare administrându-se lunar în cazul persistenței sau recurenței bolii, până la săptămâna 24, când s-a evaluat obiectivul primar. La săptămâna 24, pacienții randomizați inițial pentru tratamentul fictiv au fost eligibili pentru a primi prima doză de Eylea. În urma acesteia, pacienții din ambele grupuri au fost eligibili în continuare pentru injecții suplimentare în cazul persistenței sau recurenței bolii.

Diferența dintre grupurile de tratament a fost semnificativă statistic în favoarea Eylea pentru obiectivul primar (modificarea AVOC) și obiectivul secundar de confirmare privind eficacitatea (proporția de pacienți la care s-a înregistrat un câștig de 15 litere din AVOC) la săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial. Diferențele pentru ambele obiective s-au menținut până la săptămâna 48.

Rezultatele detaliate ale analizei din cadrul studiului clinic MYRROR sunt prezentate în Tabelul 6 și Figura 5 de mai jos.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 24 (analiza primară) și săptămâna 48 în studiul clinic MYRROR (Set complet de analiză cu LOCF^{A)})

Rezultate privind eficacitatea	Studiul MYRROR			
	24 săptămâni		48 săptămâni	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Tratament fictiv (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Tratament fictiv/ Eylea 2 mg (N = 31)
Modificarea medie a AVOC ^{B)} măsurată prin scorul literelor ETDRS față de momentul inițial (DS) ^{E)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferența în valoarea medie a LS ^{C, D, E)} (Î 95%)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Proporția de pacienți cu un câștig ≥ 15 litere de la momentul inițial	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Diferența ponderată ^{D, F)} (Î 95%)	29,2% (14,4, 44,0)		21,0% (1,9, 40,1)	

A) LOCF: Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate

B) AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)

DS: Deviație standard

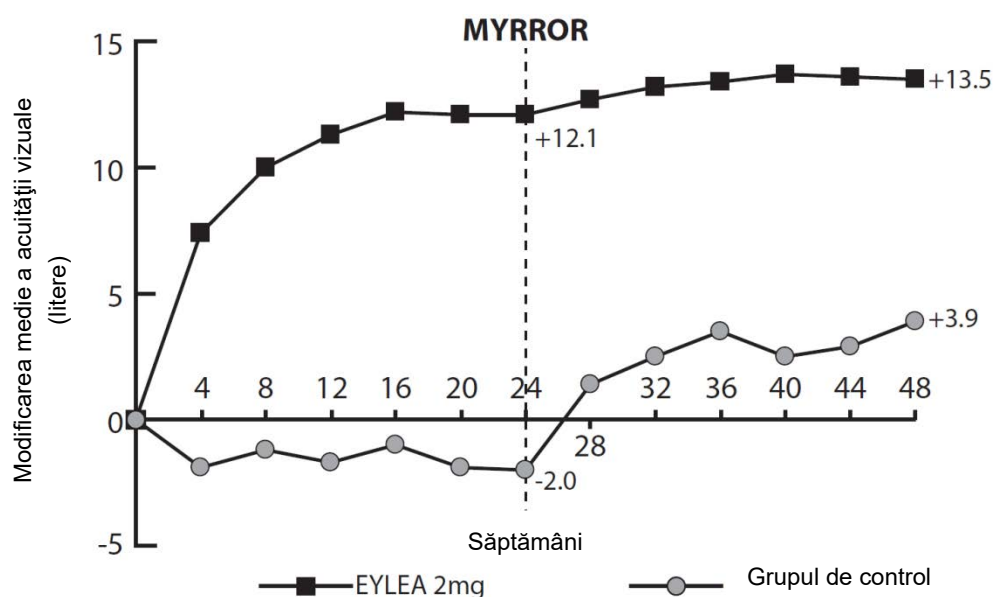
C) Media LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA

D) Î: Interval de încredere

E) Diferența în valoarea medie LS și Î 95% pe baza unui model ANCOVA cu factori de tipul grup de tratament și țară (indicativele țărilor) și valoarea AVOC de la momentul inițial drept covariabilă.

F) Diferența și Î 95% CI sunt calculate utilizând testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustat pentru țară (indicativele țărilor)

Figura 5: Modificarea Medie a Acuității Vizuale în Funcție de Grupul de Tratament, de la Momentul Inițial până în Săptămâna 48, în Studiul Clinic MYRROR (Set complet de analiză, LOCF)



Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Eylea la toate subgrupele de copii și adolescenți în DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și subgrupe în NVC miopică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Eylea se administrează direct în corpul vitros, pentru a exercita efecte locale asupra ochiului.

Absorbție/distribuție

După administrarea intravitroasă, aflibercept este absorbit lent de la nivelul ochiului în circulația sistemică și se observă predominant în circulația sistemică sub forma unui complex inactiv, stabil cu VEGF; cu toate acestea, numai „aflibercept liber” se poate lega de VEGF endogen.

Într-un sub-studiu farmacocinetic efectuat la 6 pacienți cu DMLV forma neovasculară (umedă) la care s-au recoltat frecvent probe, concentrațiile plasmatice maxime ale aflibercept liber (C_{\max} sistemică) au fost foarte scăzute, cu o medie de aproximativ 0,02 micrograme/ml (cuprinsă între 0 și 0,054) în decurs de 1 - 3 zile după injectarea intravitroasă a dozei de 2 mg și nu au mai fost detectabile la două săptămâni după administrarea dozei, la aproape toți pacienții. Aflibercept nu se acumulează în plasmă când este administrat intravitros la interval de 4 săptămâni.

Concentrația plasmatică maximă a aflibercept liber este de aproximativ 50 - 500 de ori mai mică decât concentrația de aflibercept necesară pentru inhibarea activității biologice a VEGF sistemic cu 50%, la modele animale la care s-au observat modificări ale tensiunii arteriale, după ce valorile circulante ale aflibercept liber au fost de aproximativ 10 micrograme/ml și au revenit la valorile inițiale, după ce valorile circulante ale aflibercept liber au scăzut sub aproximativ 1 microgram/ml. Se estimează că după administrarea intravitroasă a dozei de 2 mg la pacienți, concentrația plasmatică maximă medie a aflibercept liber este de peste 100 de ori mai mică decât concentrația aflibercept necesară pentru legarea maximă a 50% din VEGF sistemic (2,91 micrograme/ml) într-un studiu efectuat cu voluntari sănătoși. Prin urmare, efectele farmacodinamice sistemice, cum sunt modificările tensiunii arteriale, sunt improbabile.

În cadrul unor sub-studii farmacocinetice la pacienți cu OVCR, ORVR, EMD sau NVC miopică valoarea medie a C_{\max} de aflibercept liber în plasmă a fost similară cu valorile din intervalul de 0,03 – 0,05 micrograme/ml și intervalul individual nu a depășit 0,14 micrograme/ml. După aceea, concentrațiile plasmatice pentru aflibercept liber au scăzut de la valori mai mici sau aproape de limita inferioară de cuantificare, în general, într-o săptămână; după 4 săptămâni, înainte de administrarea următoare, au fost atinse concentrații nedetectabile la toți pacienții.

Eliminare

Având în vedere faptul că Eylea este un medicament pe bază de proteine, nu s-au efectuat studii privind metabolizarea.

Aflibercept liber se leagă de VEGF pentru a forma un complex inert, stabil. Similar altor proteine cu molecule mari, se anticipează că atât aflibercept liber cât și cel legat vor fi eliminate prin catabolism proteolitic.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu Eylea la pacienți cu insuficiență renală.

Analiza farmacocinetică la pacienții incluși în studiul clinic VIEW2, dintre care 40% aveau insuficiență renală (24% ușoară, 15% moderată și 1% severă), nu a sugerat nicio diferență în ceea ce privește concentrațiile plasmatice ale medicamentului activ după administrarea intravitroasă la intervale de 4 sau 8 săptămâni.

Rezultate similare au fost observate la pacienții cu OVCR în cadrul studiului clinic GALILEO, la pacienții cu EMD în cadrul studiului clinic VIVID^{DME} și la pacienții cu NVC miopică în studiul clinic MYRROR.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice au fost observate efecte de toxicitate la doze repetate numai la expuneri sistemice considerate substanțial mai mari față de expunerea maximă la om după administrarea intravitră în dozele clinice stabilite, fapt ce indică o relevanță clinică scăzută.

La maimuțe, cărora li s-a administrat aflibercept intravitră, au fost observate eroziuni și ulcerații ale epitelului respirator al cornetelor nazale la expuneri sistemice mai mari față de expunerea maximă la om. Expunerea sistemică bazată pe C_{max} și ASC pentru aflibercept liber au fost de aproximativ 200 și, respectiv, de 700 de ori mai mari comparativ cu valorile corespunzătoare observate la om după administrarea intravitră a unei doze de 2 mg. La o valoare a concentrației la care nu se observă nicio reacție adversă (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) de 0,5 mg/ochi la maimuțe, expunerea sistemică a fost de 42 și de 56 de ori mai mare, pe baza C_{max} și, respectiv, a ASC.

Nu s-au efectuat studii privind potențialul mutagen sau carcinogen al aflibercept.

În cadrul studiilor privind dezvoltarea embriofetală la femele gestante de iepure, s-a demonstrat un efect al aflibercept asupra dezvoltării intrauterine în cazul administrării intravenoase (3 - 60 mg/kg) și subcutanate (0,1 mg/kg – 1 mg/kg). Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) materne a apărut la o doză de 3 mg/kg și, respectiv, de 1 mg/kg. Nu a fost identificat NOAEL legat de dezvoltare. La doza de 0,1 mg/kg, expunerea sistemică pe baza C_{max} și ASC cumulativă pentru aflibercept liber au fost de aproximativ 17 și, respectiv, de 10 ori mai mari, comparativ cu valorile corespunzătoare observate la om după administrarea intravitră a unei doze de 2 mg.

Efectele asupra fertilității masculine și feminine au fost evaluate în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni, efectuat la maimuțe la care s-a administrat intravenos aflibercept în doze cuprinse între 3 și 30 mg/kg. La toate dozele s-au observat menstruații absente sau neregulate asociate cu modificări ale concentrațiilor hormonilor sexuali la femele și modificări ale morfologiei și motilității spermatozoizilor. Pe baza C_{max} și ASC pentru aflibercept liber observate la administrarea de doze intravenoase de 3 mg/kg, expunerile sistemice au fost de aproximativ 4900 și, respectiv, de 1500 de ori mai mari comparativ cu valorile corespunzătoare observate la om după administrarea intravitră a unei doze de 2 mg. Toate modificările au fost reversibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 20 (E 432)

Dihidrogenfosfat de sodiu monohidrat (pentru ajustarea pH-ului)

Hidrogenfosfat disodic heptahidrat (pentru ajustarea pH-ului)

Clorură de sodiu

Sucroză

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C timp de cel mult 24 ore. După deschiderea flaconului se continuă în condiții aseptice.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție în flacon (sticlă de tip I) cu un dop (din cauciuc elastomeric) și un ac cu filtru de 18 G. Fiecare flacon conține un volum ce poate fi extras de cel puțin 0,1 ml. Mărimea ambalajului este de 1 flacon + 1 ac cu filtru.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flaconul este pentru utilizare unică, într-un singur ochi.

Flaconul conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml). Volumul în exces trebuie eliminat înainte de administrare.

Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru a observa particulele străine și/sau modificările de culoare sau orice variație a aspectului fizic. În cazul în care se observă particule sau dacă soluția este tulbure sau prezintă modificări de culoare, medicamentul se aruncă.

Ac cu filtru:

Acul cu filtru cu vârf bont BD Blunt (Fill) nu este destinat injectării în piele.

Nu utilizați autoclavul pentru acul cu filtru cu vârf bont BD Blunt (Fill).

Acul cu filtru este non-pirogenic. Nu îl utilizați dacă ambalajul individual este deteriorat.

Aruncați acul cu filtru cu vârf bont BD Blunt (Fill) utilizat în recipiente aprobate pentru colectarea obiectelor ascuțite.

Atenție: Reutilizarea acului cu filtru poate duce la infectare sau alte afecțiuni/răni.

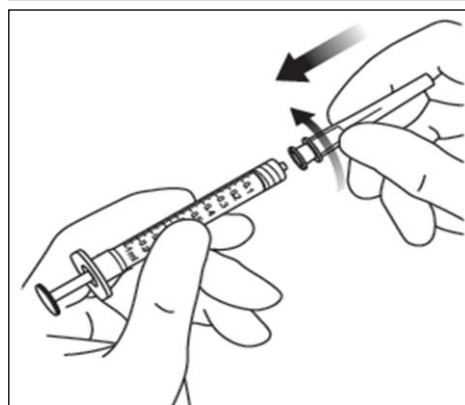
Pentru injectarea intravitroasă trebuie utilizat un ac pentru injectare de 30 G x ½ inch.

Instrucțiuni pentru utilizarea flaconului:

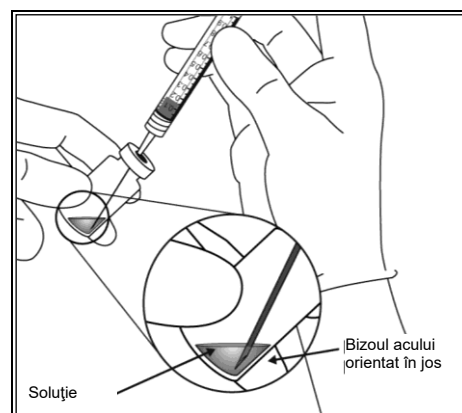
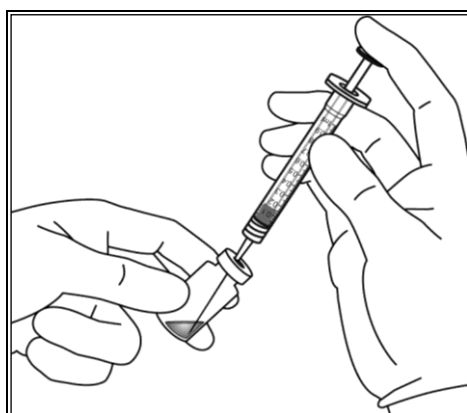
1. Se scoate capacul din plastic și se dezinfectează partea externă a dopului din cauciuc al flaconului.



2. Se atașează acul cu filtru de 18 G, de 5 microni, furnizat în cutie, la seringă sterilă de 1 ml, cu adaptor Luer-lock.



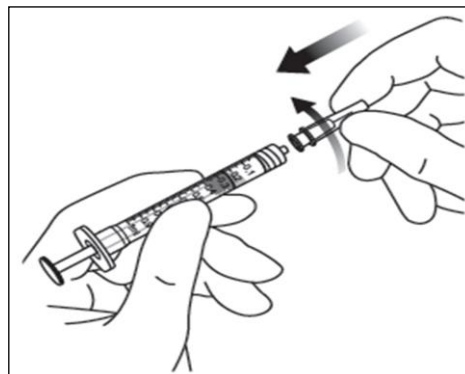
3. Se împinge acul cu filtru în centrul dopului flaconului până când acul este complet inserat în flacon și vârful atinge capătul inferior sau partea de jos a flaconului.
4. Utilizând o tehnică aseptică, se extrage tot conținutul flaconului Eylea în seringă, menținând flaconul în poziție verticală și înclinându-l ușor pentru a facilita extragerea completă. Pentru a împiedica introducerea de aer, asigurați-vă că suprafața oblică a acului cu filtru este scufundată în lichid. Continuați să înclinați flaconul pe parcursul extragerii menținând suprafața oblică a acului cu filtru scufundată în lichid.



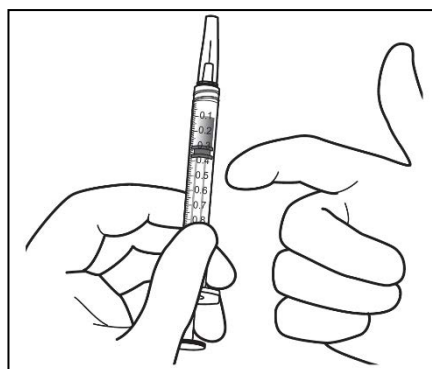
5. Când se golește flaconul, se asigură că tija pistonului este retrasă suficient pentru a permite golirea completă a acului cu filtru.

6. Se scoate acul cu filtru și se elimină în mod adecvat.
Observație: Acul cu filtru nu trebuie utilizat pentru injecția intravitronească.

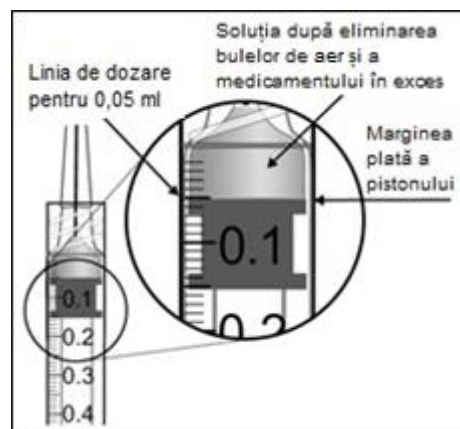
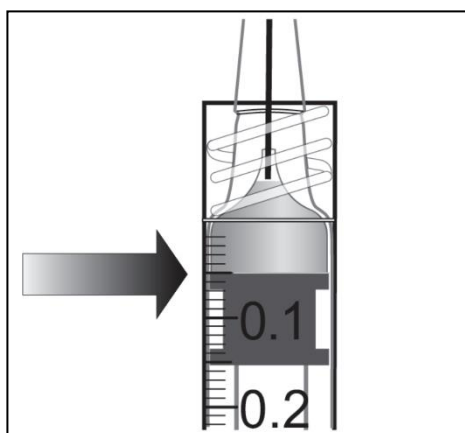
7. Utilizând o tehnică aseptică, se înșurubează ferm acul de injecție 30 G x ½ inch la vârful seringii cu adaptor Luer-lock.



8. Ținând seringă cu acul orientat în sus, se controlează dacă seringă prezintă bule de aer. Dacă există bule de aer, se lovește ușor seringă cu degetele până când bulele se ridică la suprafață.



9. Se elimină toate bulele și cantitatea de medicament în exces, eliberând lent pistonul, astfel încât marginea plată a pistonului să se alinieze cu linia care marchează 0,05 ml pe seringă.



10. Flaconul este numai pentru utilizare unică. Extragerea dozelor multiple dintr-un singur flacon poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/797/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 Noiembrie 2012

Data ultimei reautorizări: 13 Iulie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă
Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție injectabilă conține aflibercept* 114,3 mg.

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă

Fiecare flacon conține aflibercept 30,1 mg în 0,263 ml soluție. Acesta furnizează o cantitate utilizabilă pentru administrarea unei doze unice de 0,07 ml, conținând aflibercept 8 mg.

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține aflibercept 21 mg în 0,184 ml soluție. Aceasta furnizează o cantitate utilizabilă pentru administrarea unei doze unice de 0,07 ml, conținând aflibercept 8 mg.

* Aflibercept este o proteină de fuziune formată din fragmente VEGF uman (factor endotelial de creștere vasculară) din domenii ale receptorilor 1 și 2 extracelulari fuzionați cu fragmentul Fc a IgG1 uman obținută, prin tehnologie ADN recombinantă, în celule ovarene de hamster chinezesc (CHO) K1.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)
Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal, izoosmotică, pH 5,8.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Eylea este indicată la adulți pentru tratamentul:

- degenerescenței maculare legată de vârstă forma neovasculară (umedă) (DMLVn) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Eylea trebuie administrată numai de către un medic oftalmolog cu experiență în injecțiile intravitreene.

Doze

Doza recomandată este de 8 mg aflibercept, echivalent cu 0,07 ml de soluție. Doza este aceeași pentru indicațiile DMLVn și EMD. Doza de 8 mg necesită utilizarea Eylea 114,3 mg/ml.

Tratamentul cu Eylea se începe cu 1 injecție pe lună pentru 3 doze consecutive. Intervalele de administrare a injecției pot fi apoi extinse până la o dată la 4 luni, în funcție de raționamentul medicului cu privire la rezultatele vizuale și/sau anatomice. Ulterior, intervalele de tratament pot fi

extinse și mai mult, până la 5 luni, cum ar fi cu o schemă de tratament și extindere, menținând în același timp rezultatele vizuale și/sau anatomice stabile (vezi pct. 5.1).

Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de tratament trebuie scurtat corespunzător, la aprecierea medicului. Cel mai scurt interval dintre 2 injecții este de 2 luni în faza de întreținere.

Eylea la doze lunare de 8 mg nu a fost studiat pentru mai mult de 3 doze consecutive.

Frecvența vizitelor de monitorizare trebuie să se bazeze pe starea pacientului și este la aprecierea medicului. Pentru evenimentele la care tratamentul trebuie întrerupt, vezi pct. 4.4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală sau hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice cu Eylea la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică. Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Eylea la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Eylea la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Eylea 114,3 mg/ml nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu există o utilizare relevantă a Eylea 114,3 mg/ml la copii și adolescenți în indicațiile DMLVn și EMD.

Mod de administrare

Eylea se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Injecțiile intravitreene trebuie efectuate de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene, conform standardelor medicale și ghidurilor în vigoare. În general, trebuie să se asigure condiții adecvate de anestezie și asepsie, inclusiv administrarea locală a unui bactericid cu spectru larg (de exemplu povidonă iodată aplicată la nivelul pielii perioculare, pleoapei și suprafeței oculare). Se recomandă dezinfecția chirurgicală a mâinilor, utilizarea mănușilor sterile, a unor câmpuri sterile și a unui specul de pleoape steril (sau echivalent).

Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal în direcția centrului globului ocular. Apoi se injectează un volum de 0,07 ml. Pentru următoarele injecții trebuie utilizată o altă zonă sclerală.

Imediat după injectarea intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare. Monitorizarea adecvată poate consta în verificarea perfuzării nervului optic sau tonometrie. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru paracenteza camerei anterioare.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (de exemplu durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Fiecare flacon sau seringă preumplută trebuie utilizat(ă) numai pentru tratamentul unui singur ochi. După injectare, eliminați orice medicament neutilizat sau material rezidual conform cerințelor locale.

Pentru manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infecție oculară sau perioculară.
- Inflamație intraoculară activă, severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții legate de injecția intravitreană

Injecțiile intravitreene, inclusiv cele cu Eylea, au fost asociate cu endoftalmită, inflamație intraoculară, dezlipire de retină, ruptură de retină și cataractă traumatică (vezi pct. 4.8). Trebuie utilizate întotdeauna tehnici adecvate de injectare aseptică atunci când se administrează Eylea. Pacienții trebuie instruiți să raporteze cu promptitudine orice simptom care sugerează endoftalmită sau oricare dintre evenimentele menționate mai sus, iar acestea trebuie abordate terapeutic în mod corespunzător.

Creșterea presiunii intraoculare

S-au observat creșteri ale presiunii intraoculare în decurs de 60 de minute de la administrarea unei injecții intravitreene, inclusiv la cele cu Eylea (vezi pct. 4.8). Atât presiunea intraoculară cât și perfuzia la nivelul rădăcinii nervului optic trebuie monitorizate și tratate corespunzător. Sunt necesare precauții speciale la pacienți cu glaucom insuficient controlat prin tratament (nu se injectează Eylea dacă presiunea intraoculară este ≥ 30 mmHg).

Imunogenitate

Deoarece este o proteină folosită în scop terapeutic există potențial de imunogenitate în cazul administrării de aflibercept (vezi pct. 5.1). Pacienții ar trebui instruiți să raporteze orice semn sau simptom de inflamație intraoculară, cum ar fi durere, fotofobie sau roșeață, care ar putea fi semne clinice atribuite hipersensibilității.

Efecte sistemice

S-au raportat reacții adverse sistemice, incluzând hemoragii non-oculare și evenimente tromboembolice arteriale după administrarea intravitreană a inhibitorilor VEGF și există un risc teoretic ca acestea să fie asociate cu inhibarea VEGF (vezi pct. 4.8). Există date limitate privind siguranța tratamentului la pacienții cu DMLVn și EMD cu antecedente de accident vascular cerebral, accidente ischemice tranzitorii sau infarct miocardic în intervalul anterior de 6 luni. Trebuie manifestată precauție în cazul în care sunt tratați acești pacienți.

Tratament bilateral

Siguranța și eficacitatea tratamentului bilateral cu Eylea 114,3 mg/ml per ochi nu au fost studiate (vezi pct. 5.1). Dacă tratamentul bilateral este efectuat în același timp, aceasta ar putea duce la o expunere sistemică crescută, ceea ce ar putea crește riscul de reacții adverse sistemice.

Utilizarea concomitentă a altor anti-VEGF

Datele disponibile referitoare la utilizarea concomitentă a Eylea cu alte medicamente anti-VEGF (sistemice sau oculare) sunt limitate.

Întreruperea tratamentului

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul:

- scăderii celei mai bune acuități vizuale corectate (BAVC) cu ≥ 30 litere comparativ cu ultima verificare a acuității vizuale
- unei dezlipiri regmatogene de retină sau cu perforații maculare în stadiul 3 sau 4
- rupturii de retină
- unei hemoragii subretiniene care a inclus centrul foveei, sau, dacă suprafața hemoragiei este $\geq 50\%$ din toată aria lezată
- planificării sau efectuării unei intervenții chirurgicale intraoculare, mai devreme de 28 de zile înainte sau după aceasta.

Ruptură la nivelul epiteliului pigmentar al retinei

Factorii de risc asociați cu apariția unei rupturi la nivelul epiteliului pigmentar al retinei după tratamentul anti-VEGF pentru DMLVn includ detașarea mare și/sau profundă a epiteliului pigmentar al retinei. Inițierea tratamentului cu aflibercept trebuie efectuată cu precauție la pacienții care prezintă acești factori de risc privind rupturile epiteliului pigmentar al retinei.

Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima injecție intravitreană cu Eylea 114,3 mg/ml (vezi pct. 4.6).

Grupe de pacienți pentru care există date limitate

Există doar o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu Eylea la pacienții diabetici cu o valoare a HbA1c peste 12% sau cu retinopatie diabetică proliferativă.

Eylea nu a fost studiat la pacienții cu infecții sistemice active sau la pacienții cu afecțiuni concomitente oculare, cum ar fi dezlipirea de retină sau gaura maculară. De asemenea, nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu Eylea la pacienții diabetici cu hipertensiune arterială necontrolată. Această lipsă a informațiilor trebuie luată în considerare de către medic atunci când tratează acești pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima injecție intravitreană cu Eylea 114,3 mg/ml.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea aflibercept la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Pe baza unor date foarte limitate la om, aflibercept poate fi excretat în laptele uman la niveluri scăzute. Aflibercept este o moleculă proteică mare și cantitatea de medicament absorbită de copil

este de așteptat să fie minimă. Efectul aflibercept asupra nou-născutului/sugarului alăptat sunt necunoscute.

Ca o măsură de precauție, nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării Eylea 114,3 mg/ml.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om. Rezultatele provenite din studiile la animale, cu expunere sistemică mare, indică faptul că aflibercept poate afecta fertilitatea la masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Injectia cu Eylea are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza tulburării vizuale temporare asociate cu administrarea injecțiilor sau examinarea oculară. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să manipuleze utilaje până când funcția lor vizuală nu s-a restabilit suficient.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave au fost cataracta (8,2%), hemoragia retiniană (3,6%), creșterea presiunii intraoculare (2,8%), hemoragia vitreană (1,2%), cataracta subcapsulară (0,9%), cataracta nucleară (0,6%), dezlipirea de retină (0,6%) și ruptura de retină (0,5%).

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent, apărute la pacienții cărora li s-a administrat Eylea 114,3 mg/ml au fost cataracta (8,2%), scăderea acuității vizuale (4,4%), flocoanele intravitreene (4,0%), hemoragie conjunctivală (3,8%), dezlipire de corp vitros (3,7%), hemoragie retiniană (3,6%), creșterea presiunii intraoculare (2,8%), și durerea oculară (2,0%).

Profilul de siguranță observat în cele 3 studii clinice a fost similar la pacienții tratați cu Eylea 114,3 mg/ml (N=1 217) și Eylea 40 mg/ml (N=556) și la pacienții cu DMLVn și la cei cu EMD.

Rezumatul reacțiilor adverse – lista tabelară

Populația de siguranță a fost constituită din 1 217 pacienți tratați cu Eylea 114,3 mg/ml în 3 studii clinice de fază II/III (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Datele privind siguranța, descrise mai jos, includ toate reacțiile adverse raportate cu o posibilitate rezonabilă de cauzalitate legată de procedura de injectare sau de medicament.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Toate reacțiile adverse asociate tratamentului, raportate la pacienții cu DMLVn sau EMD tratați cu Eylea 114,3 mg/ml în studii clinice de fază II/III

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate*		
Tulburări oculare	Cataractă, Creșterea presiunii intraoculare, Flocoane intravitreene, Dezlipire de corp vitros, Hemoragie vitreană, Hemoragie retiniană, Scăderea acuității vizuale, Durere oculară, Hemoragie conjunctivală Keratită punctată, Abraziune corneană	Dezlipire de retină, Ruptură de retină, Ruptura epitelului retinian pigmentar Dezlipirea epitelului retinian pigmentar, Uveită, Irită, Iridociclită, Vitrită, Cataractă corticală, Cataractă nucleară, Cataractă subcapsulară, Eroziune corneană, Vedere încețoșată, Durere la locul de injecție, Senzație de corpi străini la nivel ocular, Hiperlacrimație, Hemoragie la locul de injecție, Hiperemie conjunctivală, Edem palpebral, Hiperemie oculară, Iritație la locul de injecție	Edem cornean, Opacități lenticulare, Degenerare a retinei, Iritație a pleoapelor

* Raportările de hipersensibilitate au inclus erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie.

Următoarele reacții adverse la Eylea 40 mg/ml se consideră, de asemenea, a fi preconizate cu Eylea 114,3 mg/ml, dar nu au fost raportate în studiile clinice cu Eylea 114,3 mg/ml: senzație anormală în ochi, defect ale epitelului cornean, congestie a camerei anterioare, endoftalmită, cecitate, cataractă traumatică, hipopion, reacții anafilactice/anafilactoide severe.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente adverse asociate clasei de medicamente

Evenimentele arteriale tromboembolice (EAT) sunt reacții adverse potențial corelate cu inhibiția sistemică a VEGF. Există un risc teoretic de EAT, inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, în urma administrării intravitreene de inhibitori ai VEGF. A fost observată o rată scăzută a incidenței EAT în studiile clinice cu aflibercept la pacienții cu DMLVn și EMD. Referitor la toate indicațiile, nu a fost observată nicio diferență notabilă între grupurile tratate cu Eylea 114,3 mg/ml și grupurile comparator tratate cu Eylea 40 mg/ml.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu un volum crescut de soluție injectabilă poate crește presiunea intraoculară. Prin urmare, în cazul supradozajului trebuie monitorizată presiunea intraoculară și trebuie inițiat tratamentul adecvat de către medicul curant, dacă acest lucru este considerat necesar (vezi pct. 4.4 și 6.6).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente oftalmologice / Medicamente antineovascularizație
Codul ATC: S01LA05

Aflibercept este o proteină recombinantă de fuziune, formată din porțiuni ale domeniilor extracelulare ale receptorilor 1 și 2 ai VEGF uman, fuzionate cu porțiunea Fc a IgG1 umane.

Aflibercept este obținut prin tehnologie ADN recombinantă în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) K1.

Mecanism de acțiune

Factorul A endotelial de creștere vasculară (VEGF-A) și factorul placentar de creștere (PlGF) sunt membri ai familiei VEGF a factorilor angiogeni, care pot acționa ca factori puternici mitogeni, chemotactici și de permeabilitate vasculară pentru celulele endoteliale. VEGF acționează prin intermediul a doi receptori ai tirozin kinazelor, VEGFR-1 și VEGFR-2, prezenți pe suprafața celulelor endoteliale. PlGF se leagă numai de VEGFR-1, prezent de asemenea pe suprafața leucocitelor. Activarea în exces a acestor receptori de către VEGF-A poate determina apariția neovascularizației patologice și creșterea permeabilității vasculare. PlGF poate acționa independent pentru a activa VEGFR-1 și a promova astfel un răspuns inflamator în interiorul retinei și este cunoscut că crește în stări patologice, cum ar fi degenerescența maculară legată de vârstă forma neovasculară (umedă) (DMLVn), retinopatia diabetică (RD), edemul macular diabetic (EMD) și ocluzia venei retiniene (OVR).

Efecte farmacodinamice

Aflibercept acționează ca un receptor capcană, solubil, care se leagă de VEGF-A și de factorul placentar de creștere (PlGF), cu afinitate superioară receptorilor naturali ai acestora și astfel poate inhiba legarea și activarea acestor receptori înrudiți ai VEGF.

În studiile la animale, aflibercept poate împiedica neovascularizarea patologică și scurgerea vasculară într-o serie de modele diferite de boli oculare.

DMLVn

DMLVn se caracterizează prin apariția neovascularizației patologice coroidale (NVC). Scurgerea sângelui și lichidelor de la nivelul NVC poate provoca edem retinian și/sau hemoragie sub-/intraretiniană, ceea ce duce la pierderea acuității vizuale.

Efectele farmacodinamice ale aflibercept 114,3 mg/ml administrat la fiecare 12 (8Q12) și la fiecare 16 (8Q16) săptămâni sunt descrise în comparație cu aflibercept 40 mg/ml administrat la fiecare 8 săptămâni (2Q8) pentru indicația de degenerescență maculară legată de vârstă forma neovasculară (umedă) (DMLVn). Aceste efecte sunt prezentate ca modificare a dimensiunii NVC de la momentul inițial la săptămâna 12; modificarea suprafeței totale a leziunii de la momentul inițial la săptămânile 48, 60 și 96; și modificarea grosimii centrale a retinei (CRT) față de momentul inițial.

În grupul cumulat de pacienți tratați cu 8Q12 sau 8Q16, reducerile suprafeței totale a leziunii (media LS, pe baza MMR) în săptămâna 12 au fost de -1,63 mm², comparativ cu -1,17 mm² pentru pacienții tratați cu 2Q8.

Tabelul 2: Parametru farmacodinamic (set de analiză complet) în studiul PULSAR

Rezultate de eficacitate	Săptămâna	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Modificarea suprafeței totale a leziunii față de valoarea inițială [mm²]				
Media LS ^A	12	-0,55		-0,30
Media aritmetică (AS) observată	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
Media LS (ES) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-0,55 (-1,04, -0,06)	-0,44 (-0,94, -0,06)	
Media aritmetică (AS) observată	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
Media celor mai mici pătrate (ES) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-0,24 (-0,72, 0,24)	-0,29 (-0,79, 0,20)	
Media aritmetică (AS) observată	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
Media celor mai mici pătrate (ES) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-0,25 (-0,72, 0,21)	-0,24 (-0,71, 0,22)	

^A Media LS, Î și valoarea p pe baza MMR cu măsurarea inițială a acuității vizuale optim corectate (AVOC) drept covariabilă, grupul de tratament ca factor, variabilele de vizită și stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC categorial inițial) ca factori ficși și ca termeni pentru interacțiunea dintre AVOC inițială și vizită și pentru interacțiunea dintre tratament și vizită.

^B Diferența absolută înseamnă grupul cu Eylea 8Q12 sau 8Q16 minus grupurile cu, respectiv, 2Q8.

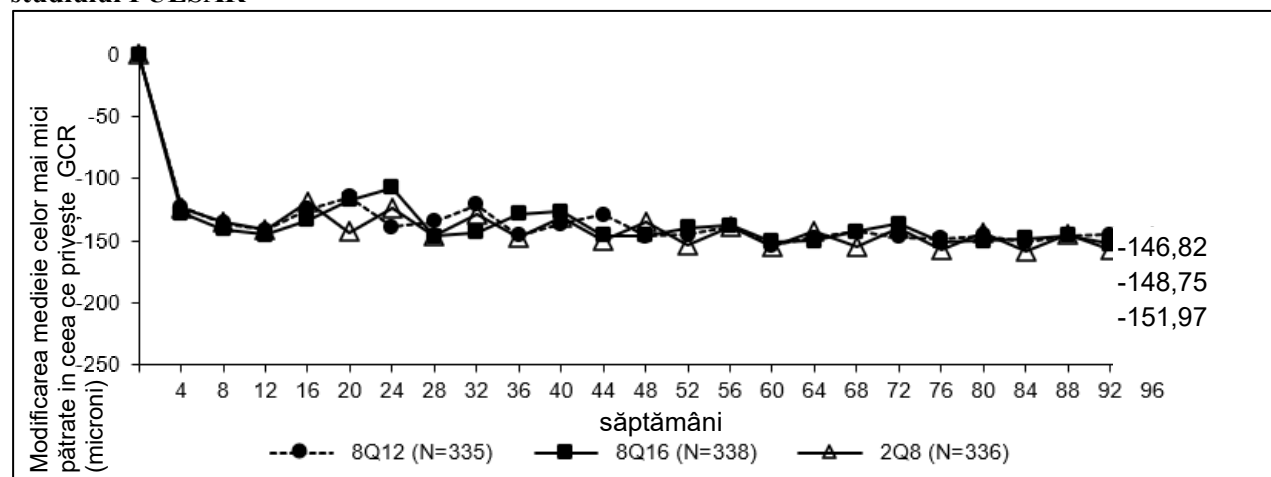
Î: Interval de încredere

LS: Cele mai mici pătrate

AS: Abatere standard

ES: Eroare standard

Figura 1: Modificarea mediei celor mai mici pătrate în ceea ce privește grosimea centrală a retinei (GCR) față de momentul inițial în săptămâna 96 (setul complet de analiză) în cadrul studiului PULSAR



EMD

Edemul macular diabetic se caracterizează prin creșterea permeabilității vasculare și deteriorarea capilarelor retiniene, care poate duce la pierderea acuității vizuale.

Efectele farmacodinamice ale aflibercept 114,3 mg/ml administrat la fiecare 12 (8Q12) și la fiecare 16 (8Q16) săptămâni sunt descrise în comparație cu aflibercept 40 mg/ml administrat la fiecare 8 săptămâni (2Q8) pentru indicația de edem macular diabetic (EMD). Aceste efecte sunt prezentate ca modificare a suprafeței de scurgere de la momentul initial până la săptămânile 48, 60 și 96.

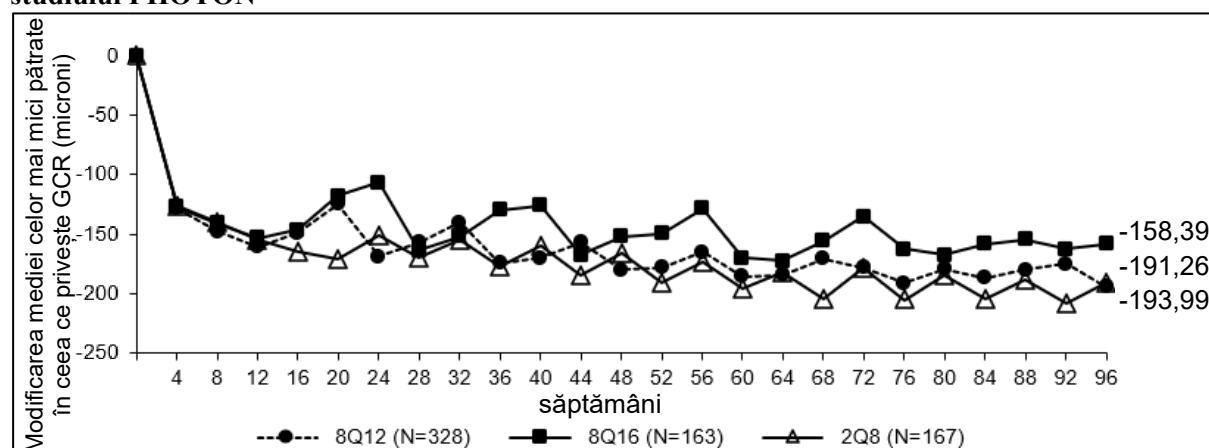
Tabelul 3: Parametru farmacodinamic (set de analiză complet) în studiul PHOTON

Rezultate de eficacitate	Săptă mâna	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Modificarea suprafeței totale^A de scurgere față de valoarea inițială [mm²]				
Media aritmetică (AS) observată	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 bazat pe măsurare angiofluorografică

AS: Abatere standard

Figura 2: Modificarea mediei celor mai mici pătrate în ceea ce privește grosimea centrală a retinei (GCR) față de momentul inițial în săptămâna 96 (setul complet de analiză) în cadrul studiului PHOTON



Imunogenitate

După administrarea de Eylea 114,3 mg/ml timp de până la 96 săptămâni de tratament, anticorpii împotriva Eylea 114,3 mg/ml au fost detectați la 2,5% până la 4,4% de pacienți tratați pentru DMLVn și EMD. Nu a fost observată nicio dovadă a impactului anticorpilor împotriva medicamentului asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței.

Eficacitate și siguranță clinică

DMLVn

Obiectivele studiului

Siguranța și eficacitatea Eylea 114,3 mg/ml au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, dublu mascat, controlat activ (PULSAR) la pacienții cu DMLVn netratați anterior.

Obiectivul principal a fost de a determina dacă tratamentul cu Eylea 114,3 mg/ml la intervale de 12 sau 16 săptămâni (8Q16) oferă o modificare a acuității vizuale optim corectate (AVOC) neinferioară comparativ cu Eylea 40 mg/ml o dată la 8 săptămâni la pacienții cu DMLVn.

Obiectivele secundare au fost de a determina efectul Eylea 114,3 mg/ml față de Eylea 40 mg/ml asupra măsurătorilor anatomice și altor măsurători vizuale ale răspunsului și de a evalua siguranța, imunogenitatea și farmacocinetica pentru aflibercept.

Criteriul final de evaluare principal privind eficacitatea a fost modificarea față de valoarea inițială a acuității vizuale optim corectate (AVOC) măsurată prin scorul Studiului retinopatiei diabetice cu tratament precoce (ETDRS) de citire a literelor în săptămâna 48.

Criteriile finale de evaluare secundare cheie au fost modificarea AVOC față de momentul inițial în săptămâna 60 și proporția de pacienți fără lichid intraretinian (LIR) și fără lichid subretinian (LSR) în subcâmpul central în săptămâna 16.

Alte criterii finale de evaluare secundare au fost proporția de pacienți care au obținut cel puțin 15 litere în AVOC față de momentul inițial în săptămâna 48, proporția de pacienți care au obținut un scor ETDRS de citire a literelor de cel puțin 69 (aproximativ 20/40 echivalent Snellen) în săptămâna 48 și modificarea față de momentul inițial în ceea ce privește scorul total al Chestionarului-25 privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI-VFQ-25) scorul total în săptămâna 48, printre altele.

În studiul PULSAR au fost tratați în total 1 009 pacienți. Pacienții au fost repartizați într-un raport de 1:1:1 la unul dintre cele 3 grupuri de tratament paralele:

1. Eylea 114,3 mg/ml administrat la fiecare 12 săptămâni (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administrat la fiecare 16 săptămâni (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml administrat la fiecare 8 săptămâni (2Q8)

Toți pacienții au primit 3 injecții inițiale din doza repartizată la intervale de 4 săptămâni. Conform protocolului de studiu, intervalul grupurilor 8Q12 și 8Q16 trebuia scurtat dacă erau îndeplinite ambele criterii următoare:

1. pierdere >5 litere în AVOC din săptămâna 12 și
2. creștere >25 microni a grosimii centrale a retinei (GCR) din săptămâna 12 sau o nouă hemoragie foveală sau nouă neovascularizare foveală.

În plus, din săptămâna 52, pacienții randomizați în grupurile 8Q12 și 8Q16 conform protocolului de studiu care și-au menținut sau scurtat intervalul în anul 1 erau eligibili pentru prelungirea intervalului (cu incremente de 4 săptămâni) dacă erau îndeplinite următoarele criterii:

1. pierdere <5 litere a AVOC din săptămâna 12 și
2. fără lichid în subcâmpul central pe tomografia în coerență optică (TCO) și
3. niciun nou debut de hemoragie foveală sau neovascularizare foveală.

Pentru pacienții care nu au îndeplinit criteriile de scurtare sau extindere a intervalului, s-a menținut intervalul de administrare a dozelor. Intervalul minim dintre injecții a fost de 8 săptămâni în toate grupurile.

Pacienții cu boală bilaterală erau eligibili pentru a li se administra tratament cu Eylea 40 mg/ml sau alt medicament anti-VEGF în celălalt ochi.

Caracteristicile pacienților la momentul inițial

Vârstele pacienților au variat între 50 și 96 de ani, cu o medie de 74,5 de ani.

Aproximativ 92% (309/335) și 87% (295/338) dintre pacienții randomizați în grupurile 8Q12 și, respectiv, 8Q16, aveau vârsta de 65 de ani sau mai mult și aproximativ 51% (172/335) și 51% (171/338) aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult.

Rezultate

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 48 au primit un număr median (media) de 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) și, respectiv, 7,0 (6,9) injecții.

În săptămâna 48, în grupul 8Q12, la 79,4% dintre pacienți a fost menținut intervalul Q12, în timp ce în grupul 8Q16 la 76,6% dintre pacienți a fost menținut intervalul Q16.

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 60 au primit un număr median (media) de 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) și, respectiv, 9,0 (8,8) injecții.

În săptămâna 60, intervalul de administrare a tratamentului a fost extins la 16 săptămâni la 43,1% dintre pacienții din grupul 8Q12 și intervalul de administrare a tratamentului a fost extins la 20 de săptămâni la 38,5% dintre pacienții din grupul 8Q16.

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 96 au primit un număr median (media) de 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) și, respectiv, 13,0 (12,8) injecții.

În săptămâna 96, în grupurile cumulate 8Q12 și 8Q16, 71,0% dintre pacienți au atins intervale de tratament de ≥ 16 săptămâni, 46,8% au atins intervale de tratament de ≥ 20 săptămâni și 27,8% dintre pacienți au atins intervale de tratament de 24 săptămâni, menținând în același timp rezultate vizuale și anatomice.

Tratamentul cu 8Q12 și 8Q16 s-a dovedit a fi neinferior și echivalent clinic cu tratamentul cu 2Q8 în ceea ce privește criteriul final de evaluare principal al eficacității „modificarea medie a AVOC în săptămâna 48” și criteriul final de evaluare secundar cheie al eficacității „modificarea medie a AVOC în săptămâna 60”. Efectul tratamentului cu Eylea 114,3 mg/ml în modificarea medie a AVOC a fost menținută până în săptămâna 96.

În plus, tratamentul cu Eylea (grupurile 8Q12 și 8Q16 cumulate) s-a dovedit a fi superior tratamentului cu 2Q8 în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar cheie al eficacității „proporția de pacienți fără lichid intraretinian (LIR) și fără lichid subretinian (LSR) în subcâmpul central în săptămâna 16” (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate din studiul PULSAR

Rezultate de eficacitate	Săpt ămâ na	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Modificarea AVOC față de valoarea inițială, măsurată prin scorul ETDRS de citire a literelor ^D				
Media aritmetică (AS) observată	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Media LS (ES) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-0,97 (-2,87, 0,92)	-1,14 (-2,97, 0,69)	
Valoarea p (test de neinferioritate unilateral la o marjă de 4 litere) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Media aritmetică (AS) observată	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Media LS (ES) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-0,86 (-2,57, 0,84)	-0,92 (-2,51, 0,66)	
Valoarea p (test de neinferioritate unilateral la o marjă de 4 litere) ^{A,B}		0,0002	<0,0001	
Media aritmetică (AS) observată	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Media LS (ES) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-1,01 (-2,82, 0,80)	-1,08 (-2,87, 0,71)	
Pacienți fără LIR și fără LSR în subcâmpul central ^D				
Proporție (LOCF)	16	63,3%		51,6%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		11,7% (5,3%, 18,2%)		
Valoare p (test de superioritate unilateral) ^{B, C}		0,0002		
Proporție (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		11,7% (4,5%, 18,9%)	7,5% (0,1%, 14,8%)	
Proporție (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		0,0% (-6,6%, 6,7%)	-2,2% (-8,9%, 4,4%)	
Proporție (LOCF)	96	69,6%	63,6%	66,5%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		3,0% (-4,1%, 10,1%)	-3,0% (-10,2%, 4,2%)	

Rezultate de eficacitate	Săpt ămâ na	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Pacienți care obțin un scor ETDRS de cel puțin 69 (aproximativ 20/40 echivalent Snellen) ^D				
Proporție (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-0,2% (-6,6%, 6,2%)	-2,2% (-8,4%, 4,0%)	
Proporție (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-1,1% (-7,5%, 5,3%)	-2,3% (-8,7%, 4,1%)	
Proporție (LOCF)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-2,7% (-9,4%, 4,0%)	-2,4% (-9,1%, 4,2%)	
Pacienții care au obținut cel puțin 15 litere în AVOC față de momentul inițial ^D				
Proporție (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-1,7% (-7,8%, 4,3%)	-0,9% (-7,0%, 5,1%)	
Proporție (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		0,1% (-6,2%, 6,3%)	-0,7% (-6,9%, 5,5%)	
Proporție (LOCF)	96	22,2%	22,8%	24,2%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-2,4% (-8,4%, 3,6%)	-2,0% (-8,0%, 4,1%)	
Ultimele intervale de tratament preconizate				
Pacienți la interval de tratament ≥Q12 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	87,8%		n/a
Proporție		86,6%	89,0%	n/a
Pacienți la interval de tratament ≥Q16 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	71,0%		n/a
Proporție		63,6%	78,4%	n/a
Pacienți la interval de tratament ≥Q20 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	46,8%		n/a
Proporție		40,5%	53,1%	n/a
Pacienți la interval de tratament ≥Q24 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	27,8%		n/a
Proporție		24,7%	30,8%	n/a

^A Media LS, Î și valoarea p pe baza MMR cu măsurarea inițială a acuității vizuale optim corectate (AVOC) drept covariabilă, grupul de tratament ca factor, variabilele de vizită și stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC inițială categorică) ca factori ficși și ca termeni pentru interacțiunea dintre AVOC inițială și vizită și pentru interacțiunea dintre tratament și vizită.

^B Diferența absolută înseamnă grupul cu Eylea 8Q12 sau cu 8Q16 minus grupurile cu, respectiv, 2Q8.

^C Diferența de tratament ponderată Mantel-Haenszel cu variabilele de stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC inițială categorică) și Î calculate folosind o aproximare normală.

^D Setul de analiză complet

^E Setul de analize de siguranță; pacienții considerați că au finalizat până la momentul respectiv

Î: Interval de încredere

LOCF: Ultima observație efectuată

LS: Cele mai mici pătrate

AS: Abatere standard

ES: Eroare standard

Intervalele de tratament au fost analizate într-o manieră exploratorie pre-specificată.

Figura 3: Modificarea celor mai mici pătrate în ceea ce privește acuitatea vizuală optim corectată (AVOC), așa cum a fost măsurată prin scorul ETDRS de citire a literelor, de la momentul inițial până în săptămâna 96 (setul complet de analiză) în cadrul studiului PULSAR

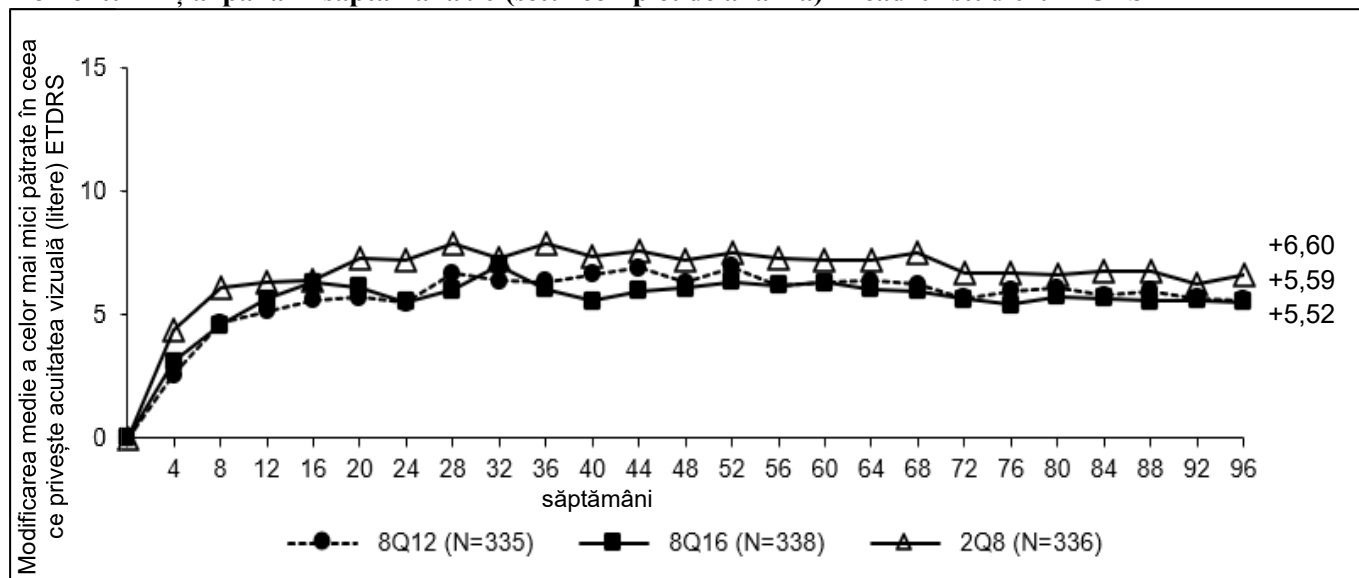
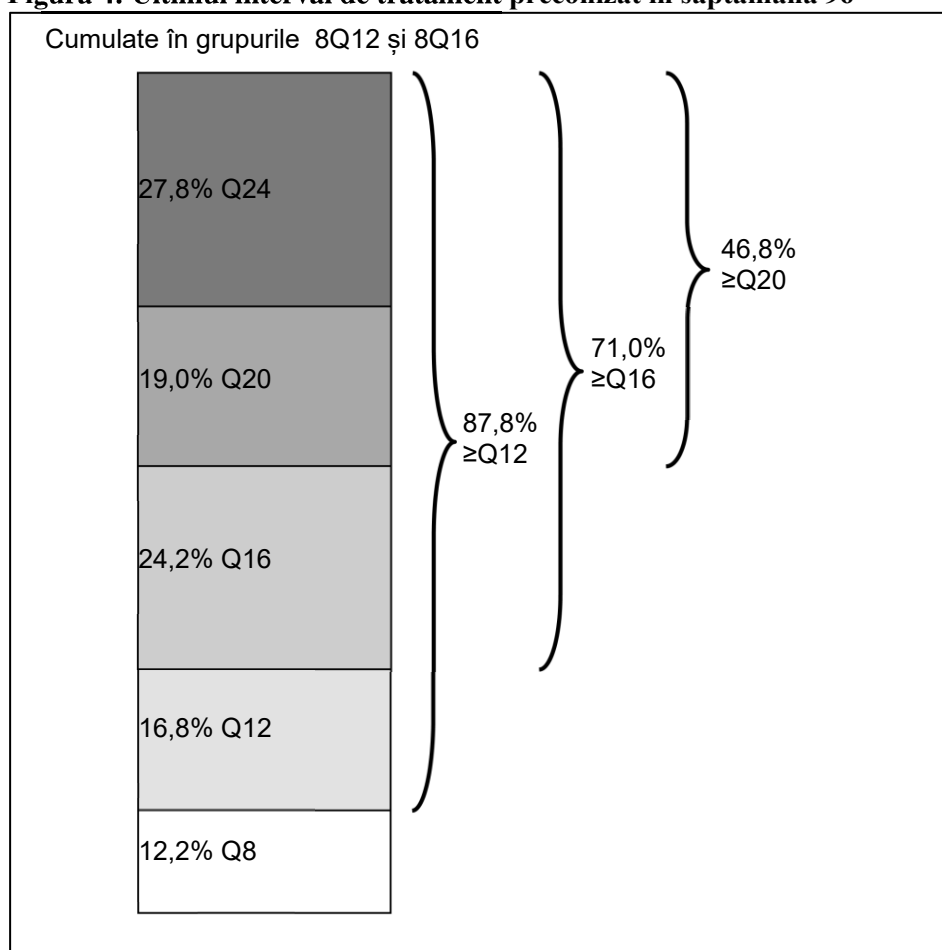


Figura 4: Ultimul interval de tratament preconizat în săptămâna 96



Aflibercept a demonstrat la toate dozele (8Q12, 8Q16, 2Q8) o creștere semnificativă față de momentul inițial în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar al eficacității reprezentat de Chestionarul-25 privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI-VFQ-25). Nu s-au identificat diferențe semnificative clinic între grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 în ceea ce privește modificările scorului total al NEI-VFQ-25 în săptămâna 48 și săptămâna 96 față de momentul inițial.

Rezultatele eficacității în subgrupurile evaluabile pentru vârstă, sex, regiune geografică, etnie, rasă, AVOC inițială și tip de leziune au fost în concordanță cu rezultatele obținute la populația generală. Eficacitatea s-a menținut în general până în săptămâna 96.

EMD

Obiectivele studiului

Siguranța și eficacitatea Eylea 114,3 mg/ml au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, dublu mascat, controlat activ (PHOTON) la pacienții cu EMD.

Obiectivul principal a fost de a determina dacă tratamentul cu Eylea 114,3 mg/ml la intervale de 12 (8Q12) sau 16 săptămâni (8Q16) oferă o modificare neinferioară a AVOC comparativ cu Eylea 40 mg/ml o dată la 8 săptămâni.

Obiectivele secundare au fost de a determina efectul Eylea 114,3 mg/ml față de Eylea 40 mg/ml asupra măsurătorilor anatomice și a altor măsurători vizuale ale răspunsului și de a evalua siguranța, imunitatea și farmacocinetica pentru aflibercept.

Criteriul final de evaluare principal privind eficacitatea a fost modificarea față de valoarea inițială a AVOC măsurată prin scorul Studiului retinopatiei diabetice cu tratament precoce (ETDRS) de citire a literelor în săptămâna 48.

Un criteriu final de evaluare secundar cheie a fost modificarea AVOC față de valoarea inițială în săptămâna 60.

Alte criterii finale de evaluare secundare au fost proporția de pacienți care au obținut cel puțin 15 litere în AVOC față de momentul inițial în săptămâna 48, proporția de pacienți care au obținut un scor ETDRS de citire a literelor de cel puțin 69 (aproximativ 20/40 echivalent Snellen) în săptămâna 48 și modificarea față de momentul inițial în ceea ce privește scorul total al Chestionarului-25 privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI-VFQ-25) scorul total în săptămâna 48, printre altele.

În studiul PHOTON au fost tratați în total 658 de pacienți. Pacienții au fost repartizați într-un raport de 2:1:1 la unul dintre cele 3 grupuri de tratament paralele:

1. Eylea 114,3 mg/ml administrat la fiecare 12 săptămâni (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administrat la fiecare 16 săptămâni (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml administrat la fiecare 8 săptămâni (2Q8)

Toți pacienții din grupurile 8Q12 și 8Q16 au primit inițial 3 injecții și toți pacienții din grupul 2Q8 au primit inițial 5 injecții la intervale de 4 săptămâni. Conform protocolului de studiu, intervalul din grupurile 8Q12 și 8Q16 trebuia scurtat dacă erau îndeplinite ambele criterii următoare:

1. Pierdere >10 litere în AVOC din săptămâna 12 în asociere cu EMD persistentă sau agravată și
2. Creștere de >50 microni a GCR din săptămâna 12.

În plus, din săptămâna 52, pacienții randomizați în grupurile 8Q12 și 8Q16 conform protocolului de studiu care și-au menținut sau scurtat intervalul în anul 1 erau eligibili pentru prelungirea intervalului (cu incremente de 4 săptămâni) dacă erau îndeplinite următoarele criterii:

1. Pierdere <5 litere în AVOC din săptămâna 12 și
2. GCR <300 microni pe TCO-DS (sau <320 microni dacă se măsoară inclusiv RPE).

Pentru pacienții care nu au îndeplinit criteriile de scurtare sau extindere a intervalului, s-a menținut intervalul de administrare a dozelor. Intervalul minim dintre injecții a fost de 8 săptămâni în toate grupurile.

Pacienții cu boală bilaterală erau eligibili pentru a li se administra tratament cu Eylea 40 mg/ml în celălalt ochi.

Caracteristicile pacienților la momentul inițial

Vârstele pacienților au variat între 24 și 90 de ani, cu o medie de 62,3 de ani.

Aproximativ 44% (143/328) și 44% (71/163) dintre pacienții randomizați în grupurile 8Q12 și, respectiv, 8Q16, aveau vârsta de 65 de ani sau mai mult și aproximativ 11% (36/328) și 14% (14/163) aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult.

Proporția de pacienți care au fost tratați anterior pentru EMD a fost echilibrată între grupurile de tratament (43,6% în grupul 8Q12, 43,6% în grupul 8Q16, 44,3% în grupul 2Q8).

Rezultate

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 48 au primit un număr median (media) de 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) și, respectiv, 8,0 (7,9) injecții.

În săptămâna 48, în grupul 8Q12, la 91,0% dintre pacienți a fost menținut intervalul Q12, în timp ce în grupul 8Q16 la 89,1% dintre pacienți a fost menținut intervalul Q16.

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 60 au primit un număr median (media) de 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) și, respectiv, 10,0 (9,8) injecții. În săptămâna 60, intervalul de administrare a tratamentului a fost extins la 16 săptămâni la 42,6% dintre pacienții din grupul 8Q12 și intervalul de administrare a tratamentului a fost extins la 20 de săptămâni la 34,2% dintre pacienții din grupul 8Q16.

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 96 au primit un număr median (media) de 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) și respectiv, 14,0 (13,8) injecții.

În săptămâna 96, în grupurile cumulate 8Q12 și 8Q16, 72,4% dintre pacienți au atins intervale de tratament de ≥ 16 săptămâni, 44,3% au atins intervale de tratament de ≥ 20 săptămâni și 26,8% dintre pacienți au atins intervale de tratament de 24 săptămâni, menținând în același timp rezultate vizuale și anatomice.

Tratamentul cu Eylea (ambele grupuri, adică cu 8Q12 și cu 8Q16) s-a dovedit a fi neinferior și echivalent clinic cu tratamentul cu 2Q8 în ceea ce privește criteriul final de evaluare principal al eficacității „modificarea medie a AVOC în săptămâna 48” și criteriul final de evaluare secundar cheie al eficacității „modificarea medie a AVOC în săptămâna 60”. Efectul tratamentului cu Eylea 114,3 mg/ml în modificarea medie a AVOC a fost menținută până în săptămâna 96.

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate din studiul PHOTON

Rezultate de eficacitate	Săpt ămân a	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Modificarea AVOC față de valoarea inițială, măsurată prin scorul ETDRS de citire a literelor ^D				
Media aritmetică (AS) observată	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Media LS (ES) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Diferența între media LS (ÎÎ 95%) ^{A,B}		-0,57 (-2,26, 1,13)	-1,44 (-3,27, 0,39)	
Valoarea p (test de neinferioritate unilateral la o marjă de 4 litere) ^{A,B}		<0,0001	0,0031	
Media aritmetică (AS) observată	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
Media LS (ES) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Diferența între media LS (ÎÎ 95%) ^{A,B}		-0,88 (-2,67, 0,91)	-1,76 (-3,71, 0,19)	
Valoarea p (test de neinferioritate unilateral la o marjă de 4 litere) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Media aritmetică (AS) observată	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Media LS (ES) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Diferența între media LS (ÎÎ 95%) ^{A,B}		-0,45 (-1,55, 2,45)	-1,11 (-3,27, 1,05)	

Rezultate de eficacitate	Săpt ămân a	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Pacienți care obțin un scor ETDRS de cel puțin 69 (aproximativ 20/40 echivalent Snellen) ^D				
Proporție (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		2,45% (-6,47%, 11,36%)	-0,67% (-11,16%, 9,82%)	
Proporție (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		4,34% (-4,72%, 13,40%)	1,63% (-8,91%, 12,17%)	
Proporție (LOCF)	96	66,9%	61,3%	63,0%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		4,01% (-4,99%, 13,01%)	-1,51% (-11,91%, 8,89%)	
Pacienții care au obținut cel puțin 15 litere în AVOC față de momentul inițial ^D				
Proporție (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-4,64% (-12,30%, 3,02%)	-7,14% (-15,45%, 1,17%)	
Proporție (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-5,01% (-13,04%, 3,02%)	-10,78% (-19,27%, -2,29%)	
Proporție (LOCF)	96	24,5%	19,6%	26,1%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-1,88% (-10,03%, 6,28%)	-7,07% (-15,94%, 1,80%)	
Ultimele intervale de tratament preconizate				
Pacienți la interval de tratament ≥Q12 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	92,9%		n/a
Proporție		91,8%	95,0%	n/a
Pacienți la interval de tratament ≥Q16 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	72,4%		n/a
Proporție		64,1%	87,8%	n/a
Pacienți la interval de tratament ≥Q20 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	44,3%		n/a
Proporție		43,0%	46,8%	n/a
Pacienți la interval de tratament Q24 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	26,8%		n/a
Proporție		23,8%	32,4%	n/a

^A Media LS, Î și valoarea p pe baza MMR cu măsurarea inițială a acuității vizuale optim corectate (AVOC) drept covariabilă, grupul de tratament ca factor, variabilele de vizită și stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC inițială categorică) ca factori ficși și ca termeni pentru interacțiunea dintre AVOC inițială și vizită și pentru interacțiunea dintre tratament și vizită.

^B Diferența absolută înseamnă grupul cu Eylea 8Q12 sau cu 8Q16 minus grupurile cu, respectiv, 2Q8.

^C Diferența de tratament ponderată Mantel-Haenszel cu variabilele de stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC categorială inițială) și Î calculate folosind o aproximare normală.

^D Setul de analiză complet

^E Setul de analize de siguranță; pacienții considerați că au finalizat până la momentul respectiv

Î: Interval de încredere

LOCF: Ultima observație efectuată

LS: Cele mai mici pătrate

AS: Abatere standard

ES: Eroare standard

Intervalele de tratament au fost analizate într-o manieră exploratorie pre-specificată.

Figura 5: Modificarea celor mai mici pătrate în ceea ce privește acuitatea vizuală optim corectată (AVOC), așa cum a fost măsurată prin scorul ETDRS de citire a literelor, de la momentul inițial până în săptămâna 96 (setul complet de analiză) în cadrul studiului PHOTON

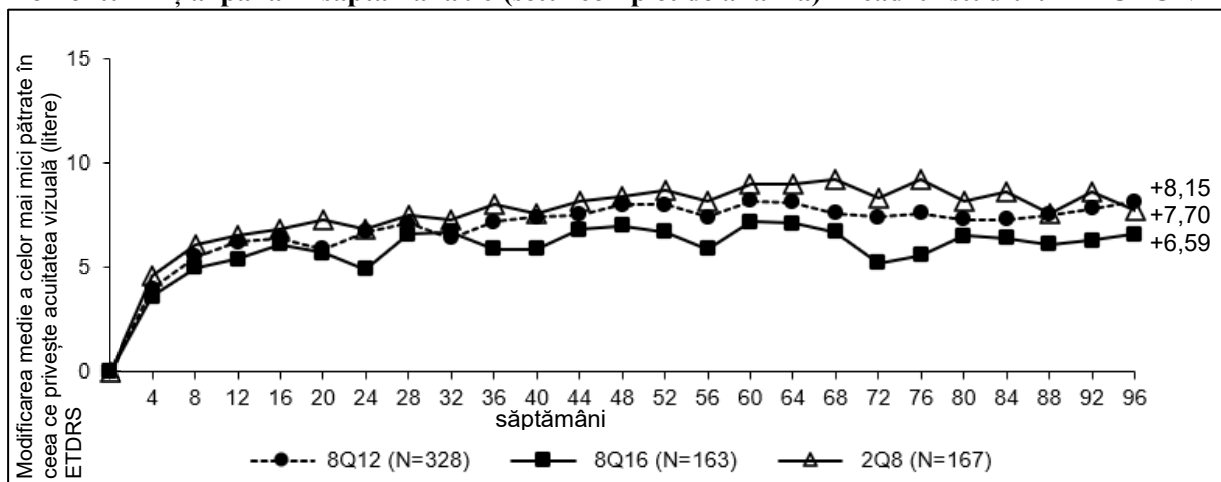
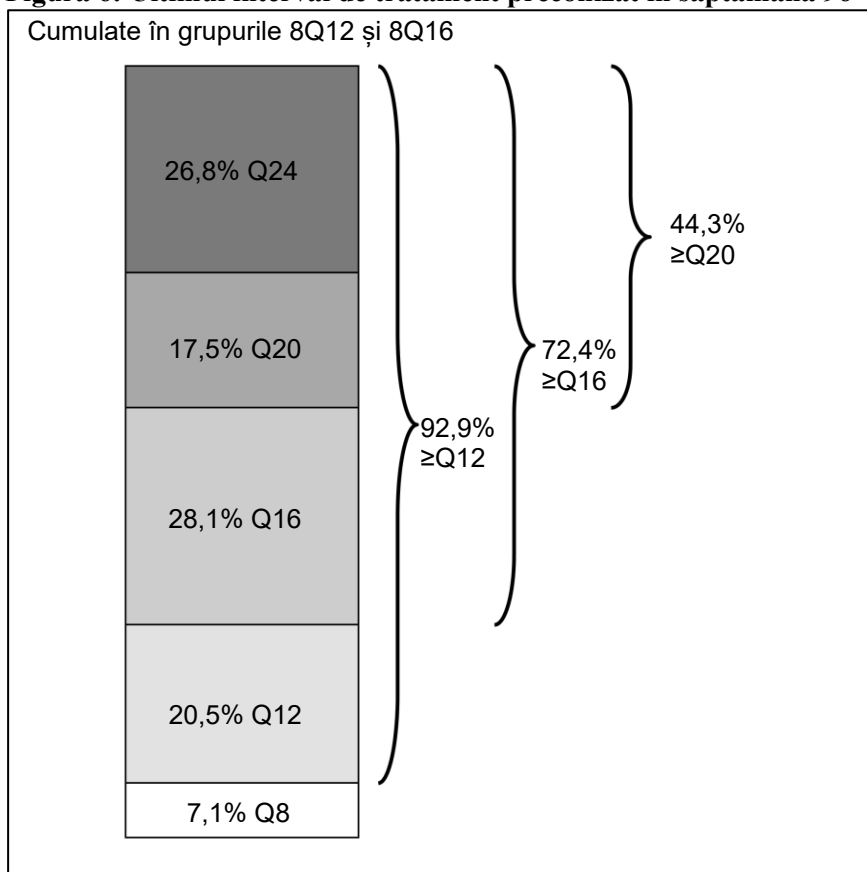


Figura 6: Ultimul interval de tratament preconizat în săptămâna 96



Eylea a demonstrat la toate dozele (8Q12, 8Q16, 2Q8) o creștere semnificativă față de momentul inițial în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar al eficacității reprezentat de Chestionarul-25 privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI-VFQ-25).

Nu s-au identificat diferențe semnificative clinic între grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 în ceea ce privește modificările scorului total al NEI-VFQ-25 în săptămâna 48 și 96 față de momentul inițial.

Rezultatele eficacității în subgrupurile evaluabile pentru vârstă, sex, regiune geografică, etnie, rasă, AVOC inițială și GCR inițială și tratamentul anterior pentru EMD au fost în concordanță cu rezultatele obținute la populația generală.

Eficacitatea s-a menținut în general până în săptămâna 96.

Efectele tratamentului în subgrupul de pacienți tratați anterior au fost similare cu cele observate la pacienții care nu au fost tratați anterior.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu aflibercept la toate subgrupele de copii și adolescenți în DMLVn și EMD (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție/distribuție

După administrarea intravitreană, aflibercept este absorbit lent de la nivelul ochiului în circulația sistemică și se observă predominant în circulația sistemică sub forma unui complex inactiv, stabil cu VEGF; cu toate acestea, numai „aflibercept liber” se poate lega de VEGF endogen.

După administrarea intravitreană unilaterală de aflibercept 8 mg, valoarea medie a C_{max} (DS) pentru aflibercept liber în plasmă a fost de 0,25 (0,21) mg/l, iar timpul median până la concentrația maximă a fost de 1 zi, pe baza analizei farmacocinetice populaționale la populația cu DMLVn și EMD grupate. Acumularea de aflibercept liber în plasmă după 3 doze lunare inițiale a fost minimă. Ulterior, nu a mai fost observată nicio acumulare. Aceste date sunt susținute de analizele farmacocinetice populaționale.

Eliminare

Aflibercept este un medicament pe bază de proteine și nu au fost efectuate studii de metabolizare.

Se preconizează ca aflibercept să fie supus eliminării atât prin dispunerea mediată de țintă prin legarea la VEGF endogen liber, cât și prin metabolizare prin proteoliză. Timpul median până la atingerea ultimei concentrații cuantificabile de aflibercept liber în plasmă pentru 8 mg administrate intravitrean a fost de 3 săptămâni.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii speciale cu Eylea 114,3 mg/ml la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Expunerile sistemice la aflibercept la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă au fost similare celor cu funcție renală normală. Datele limitate disponibile în insuficiența hepatică ușoară nu au indicat o influență asupra expunerilor sistemice la aflibercept, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală.

5.3 Date preclinice de siguranță

La maimuțele cărora li s-a administrat aflibercept intravitrean, au fost observate eroziuni și ulcerații ale epitelului respirator al cornetelor nazale la expuneri sistemice mai mari față de expunerea maximă la om. Expunerea sistemică pentru aflibercept liber a fost de aproximativ 26 și de 33 de ori mai mare, pe baza C_{max} și ASC, comparativ cu valorile de la pacienții adulți după administrarea intravitreană a unei doze de 8 mg. La o valoare a concentrației la care nu se observă nicio reacție adversă (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) de 0,5 mg/ochi la maimuțe, expunerea

sistemică a fost de 3,2 și de 3,8 de ori mai mare, pe baza C_{max} și a ASC, comparativ cu valorile de la pacienții adulți.

Nu s-au efectuat studii privind potențialul mutagen sau carcinogen al aflibercept.

În cadrul studiilor privind dezvoltarea embriofetală la femele gestante de iepure, s-a demonstrat un efect al aflibercept asupra dezvoltării intrauterine în cazul administrării intravenoase (3 - 60 mg/kg) și subcutanate (0,1 mg/kg – 1 mg/kg). Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) materne a apărut la o doză de 3 mg/kg și, respectiv, de 1 mg/kg. Nu a fost identificat NOAEL legat de dezvoltare. La doza de 0,1 mg/kg, expunerea sistemică pentru aflibercept liber au fost de aproximativ 1,0 și 1,0 ori mai mari, pe baza C_{max} și ASC cumulative, comparativ cu valorile de la pacienții adulți, după administrarea intravitreană a unei doze de 8 mg.

Efectele asupra fertilității masculine și feminine au fost evaluate în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni, efectuat la maimuțe la care s-a administrat intravenos aflibercept în doze cuprinse între 3 și 30 mg/kg. La toate dozele s-au observat menstruații absente sau neregulate asociate cu modificări ale concentrațiilor hormonilor sexuali la femele și modificări ale morfologiei și motilității spermatozoizilor. Pe baza C_{max} și ASC pentru aflibercept liber observate la administrarea de doze intravenoase de 3 mg/kg, expunerile sistemice au fost de aproximativ 377 și, respectiv, de 104 ori mai mari comparativ cu valorile de la pacienții adulți, după administrarea intravitreană a unei doze de 8 mg. Toate modificările au fost reversibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
Clorhidrat de arginină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Histidină
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C timp de cel mult 24 ore.

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în blisterul ei și în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Înainte de utilizare, blisterul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C timp de cel mult 24 ore.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă

Flacon (sticlă de tip I) cu un dop din cauciuc gri (clorobutil), etanșat cu o capsă de aluminiu cu capac fără filet alb, și un ac cu filtru de 18 G și 5 microni.

Fiecare flacon conține 0,263 ml soluție.

Mărimea ambalajului este de 1 flacon și 1 ac cu filtru.

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringă preumplută (sticlă de tip I) prevăzută cu piston cu dop de culoare gri (cauciuc elastomeric), un adaptor de culoare albă de tip Luer-lock cu un capac fără filet al vârfului de culoare gri (cauciuc elastomeric), și un sistem de dozare de tip OcuClick de culoare albastră (plastic PC/ABS).

Fiecare seringă preumplută conține 0,184 ml soluție.

Mărimea ambalajului este de 1 seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă

Flaconul este pentru utilizare unică, într-un singur ochi. Extragerea dozelor multiple dintr-un singur flacon poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție.

A nu se utiliza dacă ambalajul sau componentele sale sunt expirate, deteriorate sau au fost modificate. Verificați eticheta de pe flacon pentru a vă asigura că aveți concentrația de Eylea pe care intenționați să o utilizați. Doza de 8 mg necesită utilizarea flaconului Eylea 114,3 mg/ml.

Ac cu filtru de 18 G și 5 microni:

Acul cu filtru cu vârf bont BD Blunt (Fill) nu este destinat injectării în piele.

Nu utilizați autoclavul pentru acul cu filtru cu vârf bont BD Blunt (Fill).


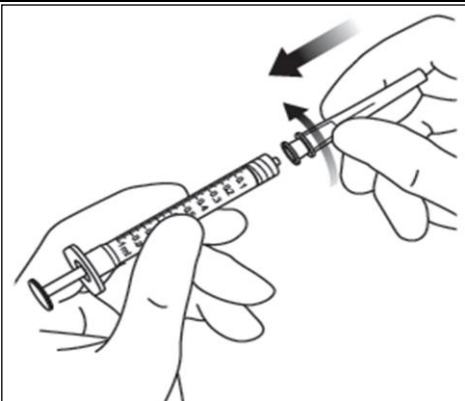
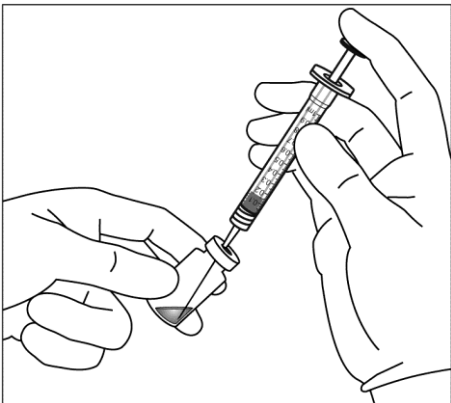
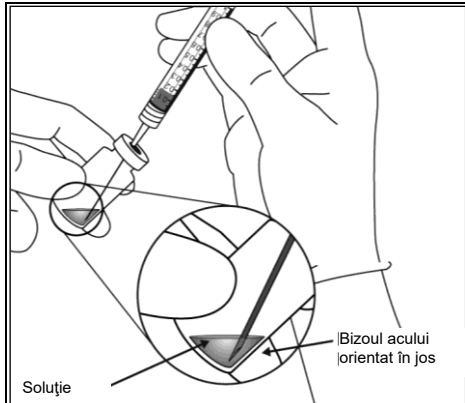
Acul cu filtru este non-pirogenic. Nu îl utilizați dacă ambalajul individual este deteriorat.

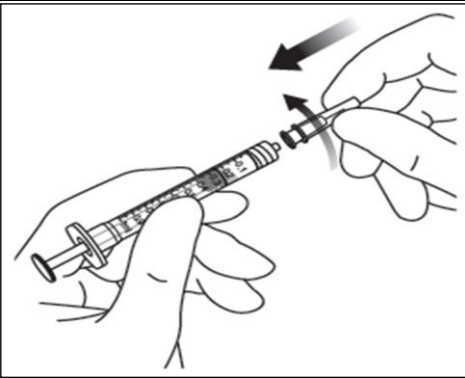
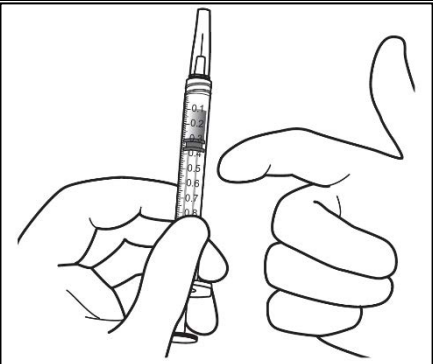
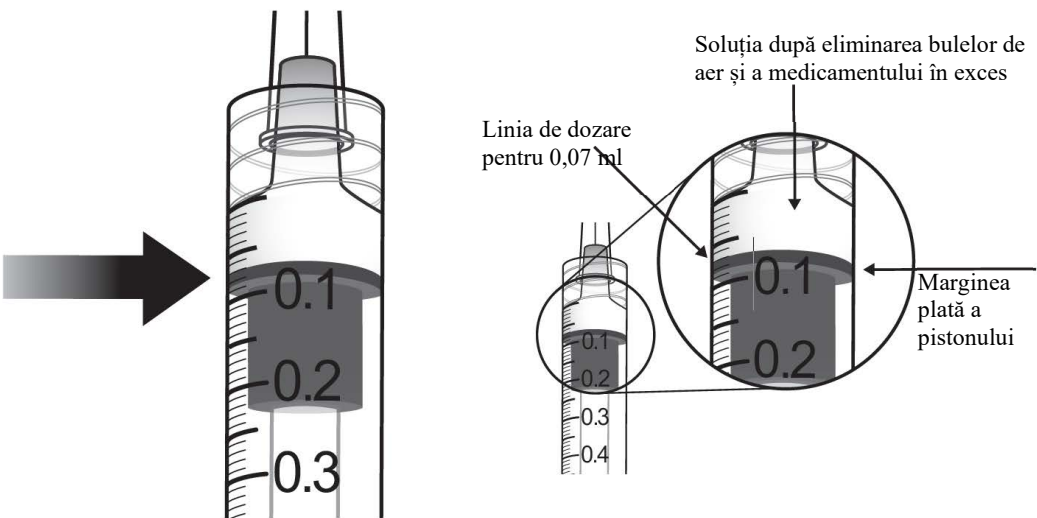
Aruncați acul cu filtru cu vârf bont BD Blunt (Fill) utilizat în recipiente aprobate pentru colectarea obiectelor ascuțite.

Atenție: Reutilizarea acului cu filtru poate duce la infectare sau alte afecțiuni/răni.

Injectia intravitreană trebuie efectuată cu un ac pentru injectare de 30 G × ½ inch (nu este inclus).

Utilizarea unui ac de dimensiuni mai mici (calibrul mai mare) decât acul pentru injectare recomandat de 30 G × ½ inch poate duce la creșterea forței de injectare.

1.	Înainte de administrare, inspectați vizual soluția injectabilă. Nu utilizați flaconul dacă are particule vizibile, este tulbure sau prezintă decolorări.	
2.	Se scoate capacul din plastic și se dezinfectează partea externă a dopului din cauciuc al flaconului.	
3.	Utilizați tehnica aseptică pentru a efectua pașii 3-10. Se atașează acul cu filtru furnizat în cutie, la seringă sterilă de 1 ml, cu adaptor Luer-lock.	
4.	Se împinge acul cu filtru în centrul dopului flaconului până când acul este complet inserat în flacon și vârful atinge capătul inferior sau partea de jos a flaconului.	
5.	<p>Extrageți tot conținutul flaconului Eylea în seringă, menținând flaconul în poziție verticală și înclinându-l ușor pentru a facilita extragerea completă. Pentru a împiedica introducerea de aer, asigurați-vă că suprafața oblică a acului cu filtru este scufundată în lichid. Continuați să înclinați flaconul pe parcursul extragerii menținând suprafața oblică a acului cu filtru scufundată în lichid.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div>	
6.	Când se golește flaconul, se asigură că tija pistonului este retrasă suficient pentru a permite golirea completă a acului cu filtru. După injectare, orice medicament neutilizat trebuie aruncat.	
7.	Se scoate acul cu filtru și se elimină în mod adecvat. Observație: Acul cu filtru nu trebuie utilizat pentru injecția intravitreană.	

8.	Înșurubați ferm acul de injecție 30 G × ½ inch la vârful seringii cu adaptor Luer-lock.	
9.	Ținând seringă cu acul orientat în sus, se controlează dacă seringă prezintă bule de aer. Dacă există bule de aer, se lovește ușor seringă cu degetele până când bulele se ridică la suprafață.	
10.	<p>Pentru a elimina toate bulele și cantitatea de medicament în exces, eliberați lent pistonul, astfel încât marginea plată a pistonului să se alinieze cu linia care marchează 0,07 ml pe seringă.</p> <div data-bbox="343 1048 1385 1563">  </div>	

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringa preumplută cu sistem de dozare de tip OcuClick este numai pentru o singură utilizare pentru un singur ochi. Extragerea mai multor doze dintr-o singură seringă preumplută cu sistem de dozare de tip OcuClick poate crește riscul de contaminare și infecție ulterioară.

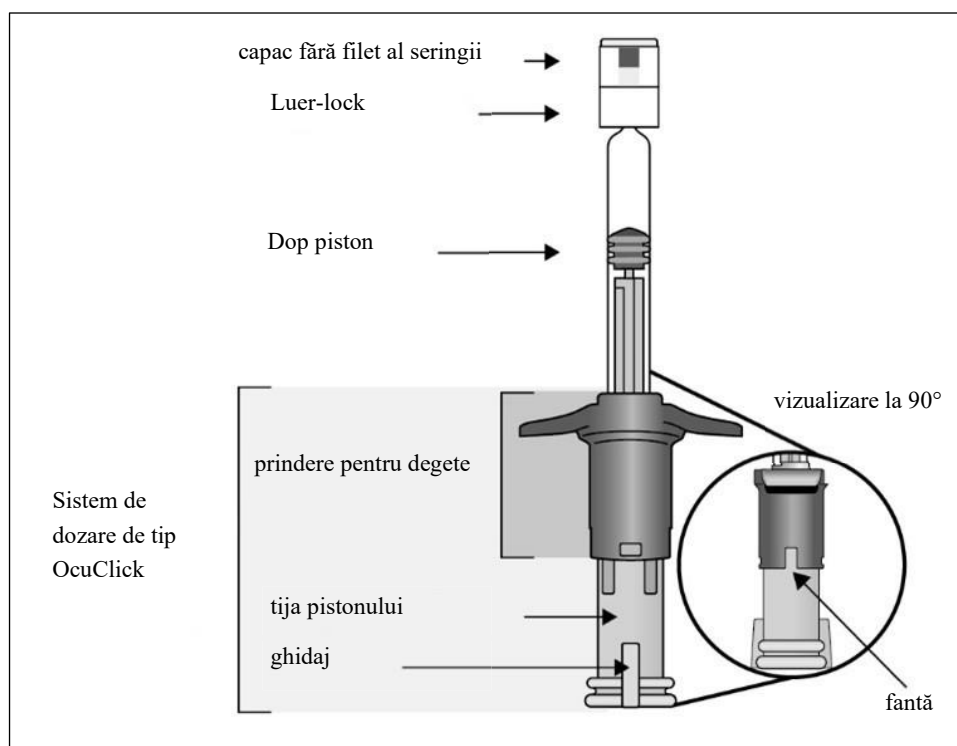
A nu se utiliza dacă ambalajul sau componentele sale sunt expirate, deteriorate sau prezintă semne de falsificare.

Verificați eticheta de pe seringă preumplută cu sistem de dozare de tip OcuClick pentru a vă asigura că aveți concentrația de Eylea pe care intenționați să o utilizați. Doza de 8 mg necesită utilizarea seringii preumplute de Eylea 114,3 mg/ml.

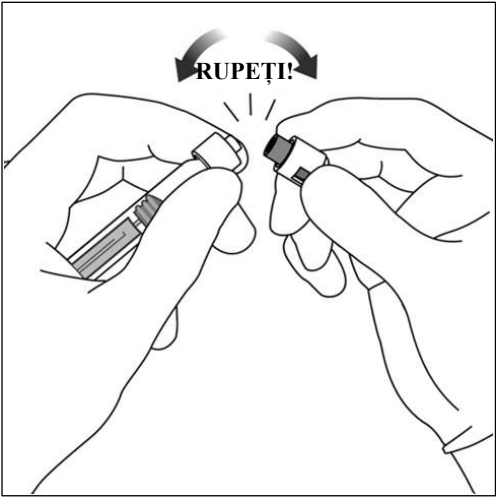
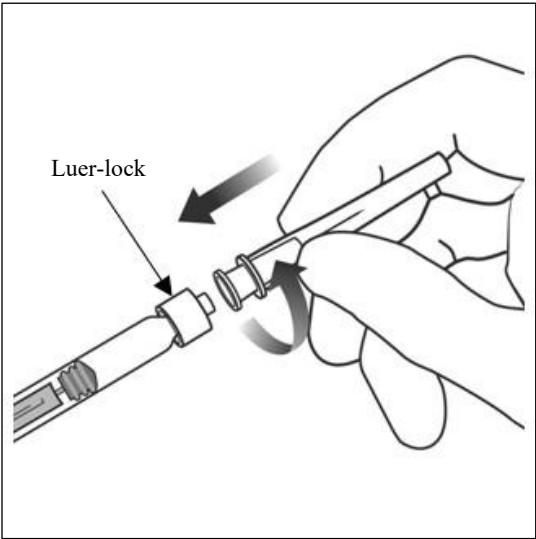
Injectia intravitreană trebuie efectuată cu un ac pentru injecție de calibrul 30 G × ½ inch (nu este inclus).

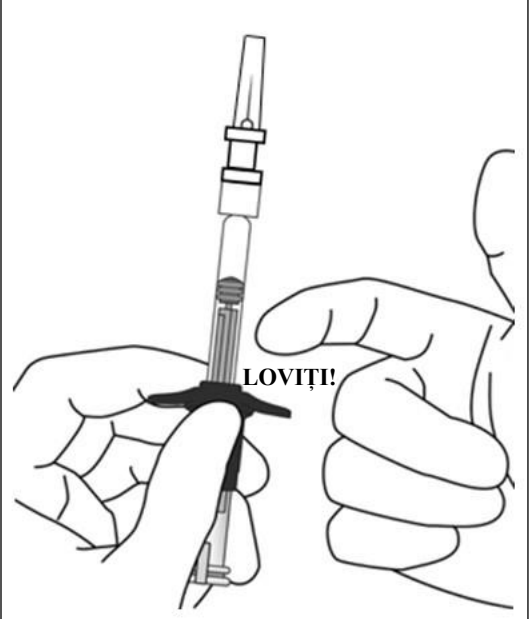
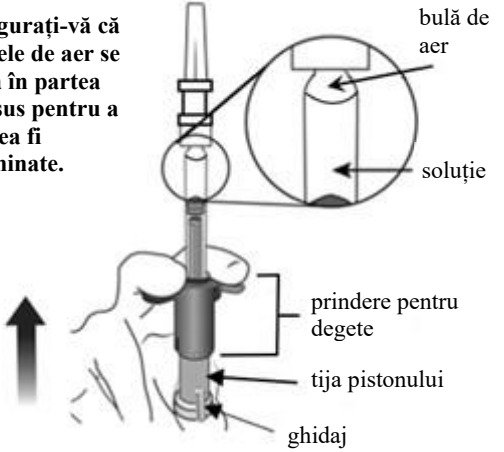
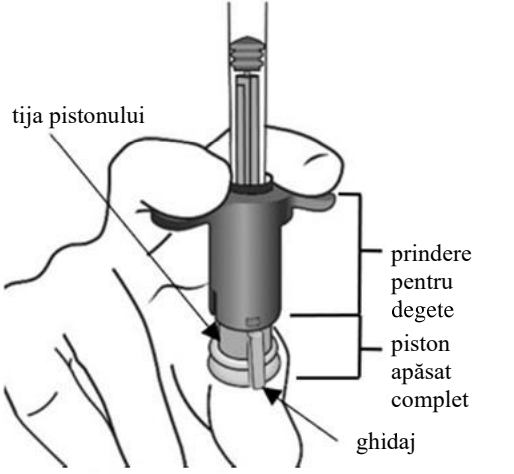
Utilizarea unui ac de mărime mai mică (calibru mai mare) decât cel recomandat de 30 G × ½ inch poate determina creșterea forței de injecție.

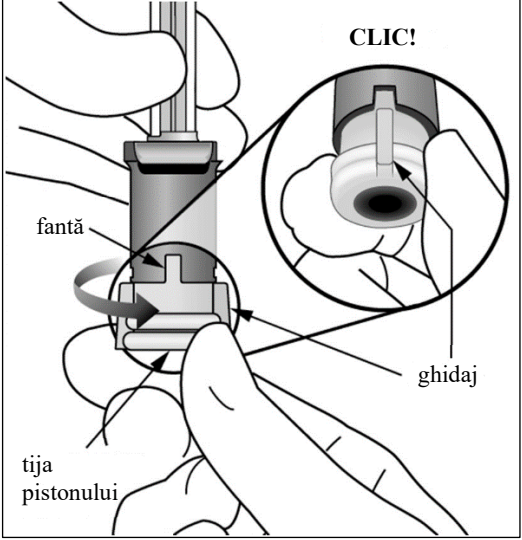
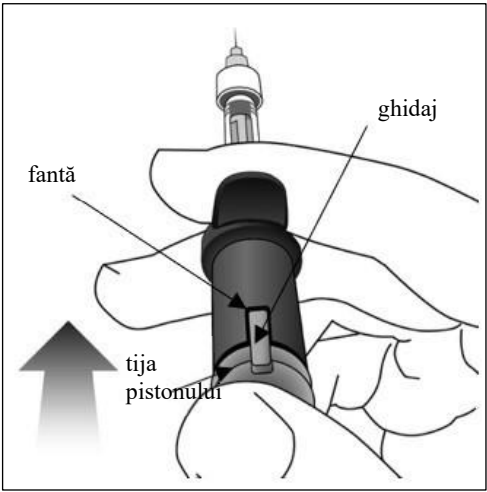
Descrierea seringii preumplute cu sistem de dozare de tip OcuClick integrat



1.	<p>Pregătire</p> <p>Atunci când sunteți gata să administrați Eylea 114,3 mg/ml, deschideți cutia și scoateți blisterul steril. Desprindeți cu grijă folia blisterului păstrând sterilitatea conținutului. Țineți seringă în tăvița sterilă până când sunteți gata să atașați acul pentru injecție.</p> <p>Utilizați tehnica aseptica pentru a parcurge pașii 2-9.</p>
2.	<p>Scoateți seringă</p> <p>Scoateți seringă din blisterul steril.</p>

3.	<p>Inspectați seringă și soluția injectabilă</p> <p>Nu utilizați seringă preumplută dacă</p> <ul style="list-style-type: none"> - soluția prezintă particule vizibile, aspect tulbure sau modificări de culoare - orice parte a seringii preumplute cu sistem de dozare de tip OcuClick este deteriorată sau slăbită - capacul fără filet al seringii este detașat de adaptorul de tip Luer-lock.
4.	<p>Rupeți prin îndoire capacul fără filet al seringii</p> <p>Pentru a rupe prin îndoire (nu răsuciți) capacul fără filet al seringii, țineți seringă într-o mână și capacul fără filet al seringii între degetul mare și arătătorul celeilalte mâini.</p> <p>Notă: nu trageți înapoi tija pistonului.</p> 
5.	<p>Atașați acul</p> <p>Răsuciți ferm acul pentru injecție de calibru 30 G × ½ inch pe vârful adaptorului de tip Luer-lock al seringii.</p> 

6.	<p>Eliminați bulele de aer</p> <p>Ținând seringă cu acul în sus, verificați prezența bulelor de aer în seringă. Dacă sunt prezente bule de aer, loviți ușor seringă cu degetul până când bulele se ridică în partea de sus.</p> 
7.	<p>Eliminați aerul și volumul în exces pentru a pregăti seringă</p> <p>Seringa nu are o linie de dozare, deoarece este concepută pentru a stabili doza mecanic, după cum se explică în pașii de mai jos.</p> <p>Pregătirea seringii și stabilirea dozei trebuie efectuate parcurgând pașii următori.</p> <p>Pentru a elimina toate bulele de aer și excesul de medicament, apăsați lent tija pistonului (imaginea din stânga de mai jos) până când se oprește, adică atunci când ghidajul de pe tija pistonului ajunge la prinderea pentru degete (imaginea din dreapta de mai jos).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="272 1167 842 1662"> <p>Asigurați-vă că bulele de aer se află în partea de sus pentru a putea fi eliminate.</p>  </div> <div data-bbox="877 1167 1409 1662">  </div> </div>

8.	<p>Stabiliți doza</p> <p>Rotiți capătul tijei pistonului la 90 grade în sensul acelor de ceas sau în sens invers acelor de ceas până când ghidajul tijei pistonului se aliniaza cu fanta. Puteți auzi un „clic”.</p> <p>Notă: Acum dispozitivul este pregătit pentru administrare. Nu împingeți tija pistonului înainte de introducerea în ochi.</p> 
9.	<p>Administrați injecția</p> <p>Introduceți acul în locul injecției oculare. Injectați soluția împingând tija pistonului până când se oprește, adică până când ghidajul se află complet în fantă.</p> <p>Nu aplicați presiune suplimentară odată ce ghidajul se află în fantă. Este normal să vedeți o cantitate mică de soluție reziduală rămasă în seringă.</p> 
10.	<p>Seringa preumplută este numai pentru o singură doză și o singură utilizare. După injecție aruncați seringă utilizată într-un recipient pentru obiecte ascuțite.</p>

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă

EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2012

Data ultimei reautorizări: 13 iulie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

sau

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanda

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice modificări ulterioare publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente (EMA);
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau

ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS coincide cu data pentru actualizarea PMR, acestea trebuie depuse în același timp.

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în Modulul 1.8.1. al Cererii de autorizare de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

• **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP a fost de acord să transmită materiale educaționale pentru Eylea la nivel European. Înainte de lansare și pe timpul ciclului de viață al medicamentului, în fiecare Stat Membru, DAPP va agreea cu Autoritatea Națională Competentă forma finală a materialului educațional. DAPP se asigură că, în urma discuțiilor și acordului Autorității Naționale Competente în fiecare Stat Membru unde Eylea este comercializat toate clinicile oftalmologice unde Eylea urmează să fie utilizat au la dispoziție un pachet de informații actualizat pentru medici conținând următoarele elemente:

- Informații pentru medici
- Procedura de injectare intravitroasă în format video
- Procedura de injectare intravitroasă în format pictograme
- Pachetul de informații pentru pacienți (numai pentru pacienți adulți)

Informațiile pentru medici din materialul educațional conțin următoarele elemente cheie:

- Tehnici de injectare intravitroasă inclusiv utilizarea unui ac de 30 G și unghiul de injectare
- Flaconul și seringă preumplută sunt pentru o singură administrare
- Necesitatea de a expulza volumul excedentar al seringii înainte de injectare pentru a evita supradozarea Eylea (numai la pacienți adulți)
- Monitorizarea pacienților după injectarea intravitroasă incluzând monitorizarea acuității vizuale și creșterea presiunii intraoculare după injectare.
- Semne cheie și simptome ale reacțiilor adverse legate de injectarea intravitroasă incluzând: endoftalmită, inflamație oculară, creșterea presiunii intraoculare, ruptura epiteliului pigmentar al retinei și cataractă
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente, iar gravidele nu trebuie să utilizeze Eylea (numai la pacienți adulți)

Următoarele elemente cheie sunt specifice pentru indicația RP (retinopatiei de prematuritate):

- Utilizarea dispozitivului de administrare pediatrică este obligatorie
- Necesitatea amorsării corecte a dispozitivului de administrare pediatrică înainte de injectare
- Dispozitivul de administrare pediatrică este numai pentru o singură administrare

Pachetul de informații pentru pacienți al materialului educațional pentru pacienți adulți conține un ghid de informare a pacientului și versiunea audio a acestuia. Ghidul de informare a pacientului conține următoarele elemente cheie:

- Prospectul: Informații pentru utilizator
- Cine ar trebui să fie tratat cu Eylea
- Cum să se pregătească pentru tratamentul cu Eylea
- Care sunt pașii care urmează tratamentului cu Eylea
- Semne cheie și simptome ale reacțiilor adverse legate de injectarea intravitroasă incluzând endoftalmită, inflamație intraoculară, creșterea presiunii intraoculare, ruptura epiteliului pigmentar al retinei și cataractă

- Când să solicite asistență de urgență din partea personalului medical
- Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace, iar gravidele nu trebuie să utilizeze Eylea

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE
Seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eylea 40 mg/ ml soluție injectabilă în seringă preumplută
aflibercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 seringă preumplută conține aflibercept 3,6 mg în 0,09 ml soluție (40 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: E 432; dihidrogenfosfat de sodiu monohidrat; hidrogenfosfat disodic heptahidrat; clorură de sodiu; sucroză; apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută conține aflibercept 3,6 mg în 0,09 ml soluție (40 mg/ml).
Cantitate utilizabilă pentru o doză unică de 2 mg/0,05 ml.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravitrăoasă.
Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se deschide blisterul steril numai într-o încăpere curată, destinată administrării.
Volumul în exces se va elimina înainte de injectare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/797/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE FOLIA BLISTERULUI
Seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă

aflibercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 seringă preumplută conține aflibercept 3,6 mg în 0,09 ml soluție (40 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută conține aflibercept 3,6 mg în 0,09 ml soluție (40 mg/ml).

Cantitate utilizabilă pentru o doză unică de 2 mg/0,05 ml.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravitră

Pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se deschide blisterul steril numai într-o încăpere curată destinată administrării.

Volumul în exces se va elimina înainte de injectare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/797/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE
PRIMARE MICI
ETICHETĂ
Seringă preumplută**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE
ADMINISTRARE**

Eylea 40 mg/ml injecție
aflibercept
Administrare intravitră

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Volum extractibil 0,09 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE
Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în flacon

aflibercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon conține aflibercept 4 mg în 0,1 ml soluție (40 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: E 432; dihidrogenfosfat de sodiu monohidrat; hidrogenfosfat disodic heptahidrat; clorură de sodiu; sucroză; apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon conține aflibercept 4 mg în 0,1 ml soluție(40 mg/ml)

Ac cu filtru 18 G

Cantitate utilizabilă pentru o doză unică de 2 mg/0,05 ml.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravitrăoasă

Pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Volumul în exces se va elimina înainte de injectare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/797/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE
PRIMARE MICI
ETICHETĂ
Flacon**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE
ADMINISTRARE**

Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă
aflibercept
Administrare intravitră

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Volum extractibil 0,1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

CUTIE - FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă
aflibercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon conține aflibercept 30,1 mg în 0,263 ml soluție (114,3 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză, clorhidrat de arginină, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbitat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon conține aflibercept 30,1 mg în 0,263 ml soluție (114,3 mg/ml)

Ac cu filtru 18 G

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravitreană

Pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

30,1 mg/0,263 ml

Doză unică: 8 mg/0,07 ml

Volumul în exces se va elimina înainte de injecție.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/797/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ - FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Eylea 114,3 mg/ml injecție
aflibercept
Administrare intravitreană

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30,1 mg/0,263 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută
aflibercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 seringă preumplută conține aflibercept 21 mg în 0,184 ml soluție (114,3 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză, clorhidrat de arginină, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută cu sistem de dozare de tip OcuClick

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravitreană

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

21 mg/0,184 ml

Doză unică: 8 mg/0,07 ml

Volumul în exces se va elimina înainte de injecție.

Citiți toate instrucțiunile pentru a administra doza corectă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/797/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
ETICHETA DETAȘABILĂ LIPITĂ PE CAPACUL INTERIOR AL CUTIEI – SERINGĂ
PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE
ADMINISTRARE

Eylea 114,3 mg/ml

2. DATA DE EXPIRARE

EXP

3. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

FOLIA BLISTERULUI – SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută
aflibercept

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

21 mg/0,184 ml

Doză unică: 8 mg/0,07 ml

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ – SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Eylea 114,3 mg/ml injecție
aflibercept
Administrare intravitreană

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

21 mg/0,184 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator adult

Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută aflibercept

ADULȚI

Informațiile pentru tutorii copiilor născuți prematur se găsesc pe spatele acestui prospect. [aplicabil pentru prospectul într-o singură limbă]

Informațiile pentru tutorii copiilor născuți prematur se găsesc în partea de jos a paginii. [aplicabil pentru prospectul în 2 sau mai multe limbi]

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse posibile nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eylea și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Eylea
3. Cum vi se va administra Eylea
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eylea
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Eylea și pentru ce se utilizează

Eylea este o soluție care se injectează în ochi pentru tratamentul unor afecțiuni ale ochilor la adulți denumite:

- degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă),
- afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram (ORVR) sau OVR centrală),
- afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD),
- afectarea acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică).

Aflibercept, substanța activă din Eylea, blochează activitatea unui grup de factori, cunoscuți sub numele de VEGF-A (Factorul A endotelial de creștere vasculară) și PlGF (Factorul placentar de creștere).

La pacienții cu DMLV forma umedă și NVC miopică, acești factori, atunci când sunt prezenți în exces, sunt implicați în formarea anormală de noi vase sanguine la nivelul ochiului. Aceste vase sanguine noi pot să provoace scurgerea componentelor sanguine în interiorul ochiului și eventual să deterioreze țesuturile responsabile cu vederea de la nivelul ochilor.

La pacienții cu OVCR, are loc un blocaj al principalului vas de sânge care transportă sânge de la retină. Ca răspuns, concentrațiile de VEGF sunt crescute, ceea ce duce la scurgeri de lichid la nivelul retinei și, în consecință, provoacă umflarea maculei, (porțiunea de retină responsabilă pentru vederea fină), afecțiune numită edem macular. Când macula se umflă cu lichid, vederea centrală devine neclară.

La pacienții cu ORVR, una sau mai multe ramuri dintre principalele vase de sânge care transportă sânge dinspre retină sunt blocate. Ca răspuns, valorile de VEGF sunt crescute, cauzând scurgerea lichidului din retină și provocând astfel edem macular.

Edemul macular diabetic reprezintă umflarea retinei, care apare la pacienții cu diabet zaharat, din cauza scurgerilor de lichid din vasele de sânge la nivelul maculei. Macula este porțiunea de retină responsabilă pentru vederea fină. Atunci când macula se umflă cu lichid, vederea centrală devine încețoșată.

S-a demonstrat că Eylea oprește creșterea vaselor de sânge noi, anormale, la nivelul ochilor, care determină deseori scurgeri de lichid sau sângerare. Eylea poate ajuta la stabilizarea și, în majoritatea cazurilor, la ameliorarea pierderii vederii asociată cu DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Eylea

Nu trebuie să vi se administreze Eylea

- dacă sunteți **alergic** la aflibercept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o infecție activă sau suspectată la nivelul sau în jurul ochilor (infecție oculară sau perioculară).
- dacă aveți o inflamație severă a ochiului (indicată prin durere sau înroșire).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Eylea, adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă aveți glaucom.
- dacă ați prezentat în trecut tulburări de vedere cum sunt apariția de lumini fulgerătoare sau corpi flotanți și dacă dimensiunea și numărul acestora au crescut brusc.
- dacă vi s-a efectuat sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul ochiului în ultimele patru sau în următoarele patru săptămâni.
- dacă aveți o formă severă de OVCR sau ORVR (OVCR ischemic sau ORVR), nu se recomandă tratamentul cu Eylea.

Mai mult, este important să știți că

- siguranța și eficacitatea tratamentului cu Eylea când este administrat concomitent la ambii ochi nu au fost studiate, iar aceasta poate duce la un risc crescut de a prezenta reacții adverse.
- injecțiile cu Eylea pot cauza creșterea presiunii oculare (presiune intraoculară), la unii pacienți, în decurs de 60 de minute de la injectare. Medicul dumneavoastră va monitoriza acest lucru după fiecare injectare.
- poate apărea o infecție sau o inflamație la nivelul ochiului (endofthalmită) sau alte complicații, puteți prezenta durere oculară sau disconfort crescut, agravarea înroșirii ochiului, vedere încețoșată sau scăderea vederii, creșterea sensibilității la lumină. Este important ca orice simptom să fie diagnosticat și tratat cât mai curând posibil.
- medicul dumneavoastră va verifica dacă există alți factori de risc pentru o boală care pot crește riscul de lăcrimare sau de detașare a unuiia dintre straturile din partea din spate a ochiului (dezlipire sau rupere de retină, și dezlipire sau rupere de epiteliu pigmentar al retinei), caz în care Eylea trebuie administrat cu prudență.
- Eylea nu trebuie administrat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.
- femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin trei luni după ultima injecție cu Eylea.

Utilizarea sistemică a inhibitorilor VEGF, substanțe similare celor conținute în Eylea, este potențial legată de riscul de formare a unor cheaguri de sânge care blochează vasele sanguine (evenimente tromboembolice arteriale), putând duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Există un risc teoretic privind apariția acestor reacții în urma injectării Eylea la nivelul ochiului. Există date limitate privind siguranța tratamentului la pacienții cu OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică cu antecedente de atac cerebral sau accident vascular cerebral minor (accident ischemic tranzitoriu) sau atac de cord în ultimele 6 luni. Dacă oricare dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, Eylea se va administra cu precauție.

Există numai experiență limitată privind tratamentul

- pacienților cu EMD datorat diabetului zaharat de tip I.
- pacienților diabetici cu valori medii foarte crescute ale glicemiei (HbA1c peste 12%).
- pacienților diabetici cu o afecțiune la nivelul ochiului cauzată de diabetul zaharat, numită retinopatie diabetică proliferativă.

Nu există experiență privind tratamentul

- pacienților cu infecții acute.
- pacienților cu alte afecțiuni ale ochilor, cum sunt dezlipire de retină sau o gaură maculară.
- pacienților diabetici cu tensiune arterială crescută, care nu este ținută sub control.
- pacienților care nu aparțin rasei galbene cu NVC miopică.
- pacienților tratați anterior pentru NVC miopică.
- pacienților cu deteriorări în afara părții centrale a maculei (leziuni extrafoveale) pentru NVC miopică.

Dacă oricare dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, medicul dumneavoastră va lua în considerare această absență a informațiilor când vă tratează cu Eylea.

Copii și adolescenți

Nu s-a studiat administrarea Eylea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru alte indicații decât retinopatie de prematuritate (RP).

Eylea împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin trei luni după ultima injecție cu Eylea.
- Nu există experiență privind administrarea Eylea la femeile gravide. Eylea nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru copilul nenăscut. Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de tratamentul cu Eylea.
- Cantități mici de Eylea pot trece în laptele uman. Efectele asupra nou-născuților/sugarilor alăptați sunt necunoscute. Eylea nu este recomandat în timpul alăptării. Dacă sunteți o femeie care alăptează, spuneți acest lucru medicului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Eylea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După injectarea Eylea este posibil să prezentați unele tulburări temporare de vedere. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje cât timp se mențin aceste tulburări.

Informații importante privind unele componente ale Eylea

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu“.

3. Cum vi se va administra Eylea

Un medic cu experiență în administrarea injecțiilor la nivelul ochilor vă va injecta Eylea în ochi, în condiții aseptice (într-un mediu curat și steril).

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Eylea se administrează sub formă de injecție în ochi (injecție intravitroasă).

Înainte de injectare, medicul va utiliza o soluție dezinfectantă de spălare a ochilor, pentru a vă curăța bine ochiul și a preveni infecția. Medicul vă va administra, de asemenea, un anestezic local pentru a scădea sau preveni orice durere pe care o puteți resimți în timpul injectării.

DMLV forma umedă

Pacienților cu DMLV forma umedă li se va administra o injecție o dată pe lună, pentru 3 doze consecutive, urmată de o altă injecție după două luni.

Medicul dumneavoastră va decide apoi dacă intervalul de tratament dintre injecții va fi menținut la fiecare două luni sau va fi extins treptat în intervale de 2 sau 4 săptămâni, dacă afecțiunea dumneavoastră este stabilă.

Dacă afecțiunea dumneavoastră se înrăutățește, intervalul dintre injecții poate fi scurtat.

Cu excepția cazului în care aveți orice probleme sau sunteți sfătuiți în mod diferit de către medicul dumneavoastră, nu este nevoie să vă vedeți cu medicul dumneavoastră în perioada dintre injecții.

Edem macular secundar ocluziei venei retiniene (OVR de ram sau OVR centrală)

Medicul dumneavoastră va stabili cel mai potrivit program de tratament pentru dumneavoastră. Veți începe tratamentul cu o serie de injecții cu Eylea, o injecție administrată lunar, timp de mai multe luni consecutiv.

Intervalul dintre două injecții nu trebuie să fie mai mic de o lună.

Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Eylea, dacă dumneavoastră nu aveți beneficii în urma tratamentului continuu.

Tratamentul dumneavoastră va continua cu injectarea lunară până când starea dumneavoastră este stabilă. Pot fi necesare 3 sau mai multe injecții administrate consecutiv, 1 injecție pe lună.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza răspunsul la tratament și poate continua tratamentul prin creșterea treptată a intervalului dintre injectări pentru a menține o stare stabilă. În cazul în care starea dumneavoastră începe să se agraveze în urma tratamentului administrat la un interval mai lung, medicul dumneavoastră va decide - corespunzător - scurtarea intervalului de tratament.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră va decide cu privire la programul de urmărire, privind examinările și tratamentele.

Edem macular diabetic (EMD)

Pacienților cu EMD li se va administra o injecție o dată pe lună, timp de cinci administrări consecutive, apoi câte o injecție la intervale de două luni.

Intervalul de tratament poate fi păstrat la 2 luni sau ajustat bolii dumneavoastră, pe baza examinării efectuate de către medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide programul examinărilor de urmărire.

Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Eylea în cazul în care stabilește că nu aveți beneficii prin continuarea tratamentului.

NVC miopică

Pacienții cu NVC miopică au fost tratați cu o singură injecție. Vi se vor administra injecții suplimentare numai dacă examinările efectuate de către medicul dumneavoastră arată că afecțiunea de care suferiți nu s-a ameliorat.

Intervalul dintre două injecții nu trebuie să fie mai mic de o lună.

Dacă afecțiunea de care suferiți dispare și revine, este posibil ca medicul dumneavoastră să reînceapă tratamentul.

Medicul dumneavoastră va stabili programul examinărilor de urmărire.

Sunt furnizate instrucțiuni de utilizare detaliate la sfârșitul prospectului, la „Cum se pregătește și se administrează Eylea la adulți”.

Dacă se omite o doză de Eylea

Faceți o nouă programare pentru examinare și injectare.

Încetarea tratamentului cu Eylea

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri acest tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil să apară **reacțiile alergice** (hipersensibilitate). **Acestea pot fi grave și este necesar să vă contactați imediat medicul.**

În cazul administrării Eylea sunt posibile unele reacții adverse care afectează ochii, din cauza procedurii de injectare. Unele dintre acestea pot fi **grave** și includ **orbire, o infecție gravă sau o inflamație în interiorul ochiului** (endoftalmită), **dezlipire, rupere sau sângerare a stratului sensibil la lumină în partea din spate a ochiului** (dezlipire sau rupere retiniană), **opacifierea cristalinului** (cataractă), **sângerare în ochi** (hemoragie retiniană), **desprinderea substanței cu consistență de gel de retină în interiorul ochiului** (desprindere vitroasă) și **creșterea presiunii în interiorul ochilor**, vezi pct. 2. Aceste reacții adverse grave care afectează ochii au apărut în timpul studiilor clinice la mai puțin de 1 din 1900 injectări.

Dacă aveți o scădere bruscă a vederii sau o accentuare a durerii și înroșirea ochilor după administrarea injecției, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Lista reacțiilor adverse raportate

Următoarea listă prezintă reacțiile adverse raportate ca fiind posibil legate de procedura de injectare sau de medicament. Vă rugăm să nu vă alarmați, ar putea fi posibil să nu prezentați niciuna dintre acestea. Discutați întotdeauna cu medicul dumneavoastră despre orice reacții adverse suspectate.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- deteriorarea vederii
- sângerare în partea din spate a ochiului (hemoragie retiniană)
- ochi congestionat datorită sângerării vaselor mici de sânge în straturile exterioare ale ochiului
- durere la nivelul ochilor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dezlipire sau rupere a unui dintre straturile din spatele ochiului, având ca rezultat flash-uri de lumină cu corpi flotanți, uneori progresând la pierderea vederii (ruptura epiteliului pigmentar al retinei*/dezlipirea/ruperea retinei)
 - o *Tulburări cunoscute a fi asociate cu DMLV forma umedă; observate numai la pacienții cu DMLV forma umedă.
- degenerare a retinei (cauzând tulburări de vedere)
- sângerare la nivelul ochiului (hemoragie vitroasă)
- anumite forme de opacifiere a cristalinului (cataractă)
- deteriorarea stratului din fața globului ocular (cornea)
- creșterea presiunii oculare
- pete mobile în câmpul vizual (corpi flotanți)
- desprindere, în interiorul ochiului, a substanței cu consistență asemănătoare gelului de retină (dezlipire vitroasă, având ca rezultat flash-uri de lumină cu corpi flotanți)
- senzația de a avea ceva în ochi
- creșterea producției de lacrimi
- umflarea pleoapelor
- sângerare la locul injectării
- înroșire oculară

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacții alergice (hipersensibilitate)**
 - o ** Au fost raportate reacții alergice cum sunt erupții trecătoare pe piele, mâncărime (prurit), urticarie, și câteva cazuri de alergie severă (anafilactice/anafilactoid).
- inflamație gravă sau infecție în interiorul ochiului (endoftalmită)
- inflamarea irisului sau a altor părți ale ochiului (irită, uveită, iridociclită, congestie a camerei anterioare)
- senzație neobișnuită în ochi
- iritație a pleoapei
- umflarea stratului din fața globului ocular (cornea)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- orbire
- opacifierea cristalinului din cauza unei accidentări (cataractă traumatică)
- inflamația anumitor părți din interiorul ochiului cu consistență asemănătoare gelului
- puroi la nivelul ochiului

În studiile clinice, s-a observat o incidență crescută a sângerării vaselor mici de sânge în straturile exterioare ale ochiului (hemoragie conjunctivală) la pacienții cu DMLV forma umedă cărora li s-au administrat medicamente care „subțiază” sângele. Această incidență crescută a fost comparabilă între pacienții tratați cu ranibizumab și Eylea.

Utilizarea sistemică a inhibitorilor VEGF, substanțe similare celor conținute în Eylea, este potențial legată de riscul de formare a unor cheaguri de sânge care blochează vasele sanguine (evenimente tromboembolice arteriale) care pot duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral. Există un risc teoretic privind apariția acestor reacții în urma injectării Eylea la nivelul ochiului.

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există posibilitatea apariției unei reacții imune (formare de anticorpi) în cazul administrării Eylea.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Eylea

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
- Blisterul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C, timp de cel mult 24 ore.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Eylea

- Substanța activă este: aflibercept. O seringă preumplută conține un volum ce poate fi extras de cel puțin 0,09 ml, echivalent cu aflibercept cel puțin 3,6 mg. O seringă preumplută distribuie o doză de aflibercept 2 mg în 0,05 ml.
- Celelalte componente sunt: polisorbit 20 (E 432), dihidrogenfosfat de sodiu monohidrat (pentru ajustarea pH-ului), hidrogenfosfat disodic heptahidrat (pentru ajustarea pH-ului), clorură de sodiu, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Eylea și conținutul ambalajului

Eylea este o soluție injectabilă (injecție) într-o seringă preumplută. Soluția este incoloră până la galben pal.

Cutie cu 1 seringă preumplută.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Cum se pregătește și se administrează Eylea la adulți

Seringa preumplută se va folosi doar **pentru tratamentul unui singur ochi.**

A nu se deschide blisterul conținând seringă preumplută sterilă decât într-o încăpere curată, special destinată administrării.

Seringa preumplută conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml). Volumul în exces trebuie eliminat înainte de administrare.

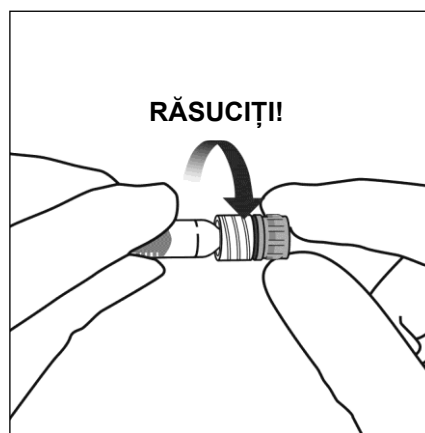
Înainte de administrare se inspectează vizual soluția injectabilă observându-se dacă există particule străine, dacă soluția prezintă modificări de culoare sau orice alte modificări fizice. În cazul în care se observă una dintre acestea, medicamentul se va elimina.

Blisterul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C, timp de cel mult 24 ore. După deschiderea blisterului se continuă în condiții aseptice.

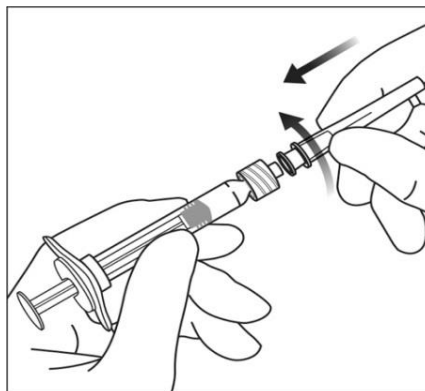
Pentru injectarea intravitroasă trebuie utilizat un ac pentru injectare de 30 G x ½ inch.

Instrucțiuni pentru utilizarea seringii preumplute:

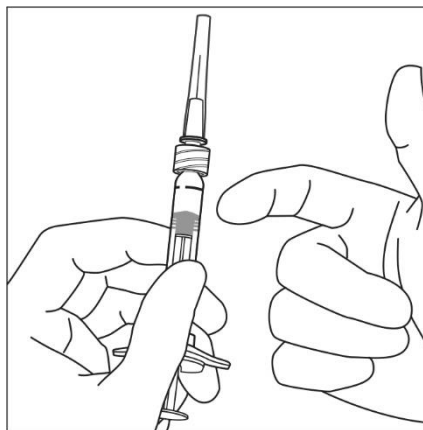
1. Când administrarea Eylea este pregătită, se deschide cutia și se scoate blisterul sterilizat. Se scoate cu atenție pelicula blisterului, asigurând-se menținerea sterilității conținutului acestuia. Se păstrează seringă în plăcuța sterilă până când este pregătită pentru asamblare.
2. Utilizând o tehnică aseptică, se scoate seringă din blisterul sterilizat.
3. Pentru a scoate capacul seringii, se ține seringă cu o mână în timp ce cu cealaltă mână se prinde capacul seringii cu policele și indicele. Observație: Trebuie să răsuciți (a nu se trage) capacul seringii.



4. Pentru a se evita compromiterea sterilizării medicamentului, nu se împinge pistonul înapoi.
5. Utilizând o tehnică aseptică, se răsucește în mod ferm acul pentru injecție în vârful seringii cu adaptor de tip Luer-lock.

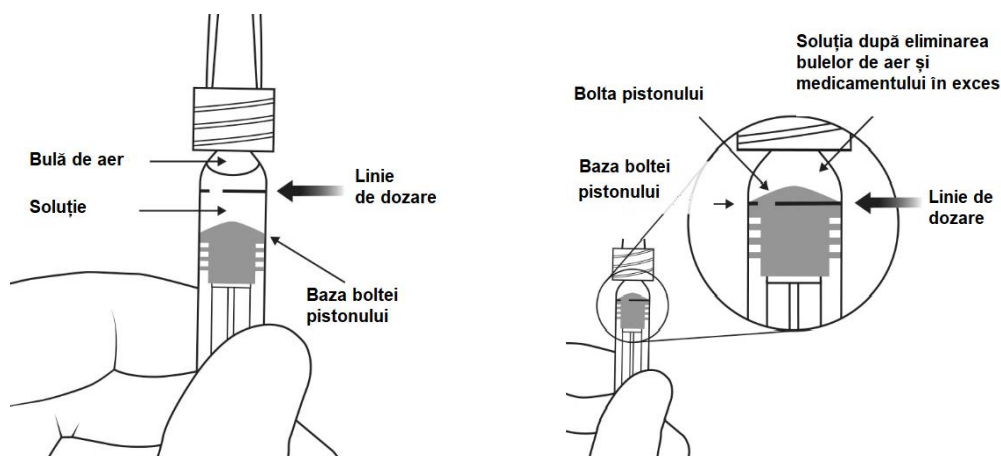


6. Ținând seringa cu acul orientat în sus, se verifică prezența bulelelor de aer în seringă. Dacă există bule de aer, se bate ușor seringa cu vârful degetelor până când bulele de aer se ridică la suprafață.



7. Eliminați toate bulele și **excesul de medicament**, apăsând încet pistonul pentru a alinia **baza boltei pistonului (nu vârful boltei pistonului)** cu linia de dozare de pe seringă (echivalentă cu 0,05 ml, adică aflibercept 2 mg).

Notă: Această poziționare precisă a pistonului este foarte importantă, deoarece poziționarea incorectă a pistonului poate duce la eliberarea unei cantități mai mari sau mai mici decât doza recomandată



8. Injectați în timp ce apăsați pistonul cu atenție și presiune constantă. Nu aplicați presiune suplimentară odată ce pistonul a ajuns la capătul seringii. **Nu administrați soluția reziduală observată în seringă.**

9. Seringa preumplută este numai de unică utilizare. Extragerea dozelor multiple din seringă preumplută poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru tutorii copiilor născuți prematur

Eylea 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută aflibercept

COPII NĂSCUȚI PREMATUR

Informațiile pentru adulți se găsesc pe spatele acestui prospect. [aplicabil pentru prospectul într-o singură limbă]

Informațiile pentru adulți se găsesc în partea de sus a paginii. [aplicabil pentru prospectul în 2 sau mai multe limbi]

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a i se administra copilului acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului.
- Dacă observați orice simptome de reacții adverse, adresați-vă medicului copilului. Acestea includ orice simptome și reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eylea și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze copilului Eylea
3. Cum i se va administra copilului Eylea
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eylea
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Eylea și pentru ce se utilizează

Eylea este o soluție care se injectează în ochi. Eylea aparține unui grup de medicamente numite medicamente antineovascularizație. Conține substanța activă numită aflibercept.

Eylea se utilizează la copii născuți prematur pentru tratarea unei afecțiuni oculare numite retinopatie de prematuritate (RP). Copiii cu RP prezintă o creștere anormală a vaselor de sânge noi aflate în spatele ochiului (retină) indusă de factorul endotelial de creștere vasculară (VEGF). Aceasta poate duce la probleme de vedere și, în cazuri severe, la orbire permanentă.

Aflibercept, substanța activă din Eylea, blochează activitatea unui grup de factori, cunoscuți sub numele de VEGF-A (Factorul A endotelial de creștere vasculară) și PlGF (Factorul placentar de creștere).

S-a demonstrat că Eylea oprește creșterea vaselor de sânge noi, anormale, la nivelul ochilor, care determină deseori scurgeri de lichid sau sângerare. Eylea poate ajuta la stabilizarea și, în majoritatea cazurilor, la ameliorarea pierderii vederii asociată cu RP.

2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze copilului Eylea

Nu trebuie să i se administreze copilului Eylea dacă

- este **alergic** la aflibercept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- are o infecție activă sau suspectată la nivelul sau în jurul ochilor (infecție oculară sau perioculară).
- are o inflamație severă a ochiului (indicată prin durere sau înroșire).

Atenționări și precauții

Înainte de a i se administra copilului Eylea, adresați-vă medicului copilului:

- dacă copilului i s-a efectuat sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul ochiului în ultimele patru sau în următoarele patru săptămâni.

Mai mult, este important să știți că

- injecțiile cu Eylea pot cauza creșterea presiunii oculare (presiune intraoculară), la unii pacienți, în decurs de 60 de minute de la injectare. Medicul copilului va monitoriza acest lucru după fiecare injectare.
- în cazul în care copilului îi apare infecție sau o inflamație la nivelul ochiului (endoftalmită) sau alte complicații, copilul poate prezenta **înroșire/iritație a ochiului, secreții oculare, umflare a pleoapei și creșterea sensibilității la lumină**. Este important ca orice simptom să fie diagnosticat și tratat cât mai curând posibil.

Vă rugăm să îi spuneți imediat medicului copilului dacă acesta manifestă oricare dintre semnele sau simptomele descrise.

- medicul copilului va verifica dacă există alți factori de risc pentru o boală care pot crește riscul de lăcrimare sau de detașare a unuiia dintre straturile din partea din spate a ochiului (dezlipire sau rupere de retină), caz în care Eylea trebuie administrat cu prudență.

Utilizarea sistemică a inhibitorilor VEGF, substanțe similare celor conținute în Eylea, este potențial legată de riscul de formare a unor cheaguri de sânge care blochează vasele sanguine (evenimente tromboembolice arteriale), putând duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral. Există un risc teoretic privind apariția acestor reacții în urma injectării Eylea la nivelul ochiului

Nu există experiență privind tratamentul

- pacienților cu infecții acute
- pacienților cu alte afecțiuni ale ochilor, cum sunt dezlipire de retină sau o gaură maculară

Dacă oricare dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul copilului, medicul copilului va lua în considerare această absență a informațiilor când îl tratează cu Eylea.

Eylea împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului copilului dacă copilului i se administrează, i s-a administrat recent sau s-ar putea să i se administreze orice alte medicamente.

Informații importante privind unele componente ale Eylea

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum i se va administra copilului Eylea

Un medic cu experiență în administrarea injecțiilor la nivelul ochilor îi va injecta copilului Eylea în ochi, în condiții aseptice (într-un mediu curat și steril).

Doza recomandată este de 0,4 mg aflibercept (0,01 ml).

Eylea se administrează sub formă de injecție în ochiul copilului (injecție intravitroasă).

Înainte de injectare, medicul copilului va utiliza o soluție dezinfectantă de spălare a ochilor, pentru a curăța bine ochiul copilului și a preveni infecția. Medicul îi va administra, de asemenea, copilului

un anestezic local pentru a scădea sau preveni orice durere pe care o poate resimți în timpul injectării.

Tratamentul se începe cu o injecție unică în fiecare ochi și poate fi administrat în al doilea ochi în aceeași zi. Medicul copilului va monitoriza starea ochiului (ochilor) copilului. În funcție de modul în care răspunde copilul la tratament, medicul acestuia va decide dacă și când este necesară continuarea tratamentului. Intervalul dintre 2 doze de tratament injectate în același ochi trebuie să fie de minim 4 săptămâni.

Sunt furnizate instrucțiuni de utilizare detaliate la sfârșitul prospectului, la „Cum se pregătește și se administrează Eylea la sugari prematuri”.

Încetarea tratamentului cu Eylea

Dacă vă gândiți să opriți tratamentul cu Eylea pentru copil, vă rugăm să discutați cu medicul copilului despre acest aspect la următoarea programare. Medicul copilului vă va sfătui și va decide cât timp trebuie să fie tratat copilul cu Eylea.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului copilului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse raportate la mai mult de un copil născut prematur au fost

- **dezlipirea stratului din spatele ochiului** (dezlipire de retină)
- **sângerare în partea din spate a ochiului** (hemoragie retiniană)
- **ochi congestionat** din cauza sângerării vaselor mici de sânge în straturile exterioare ale ochiului (hemoragie conjunctivală)
- **sângerare la locul de administrare a injecției** (hemoragie la locul de administrare a injecției)
- **creștere a presiunii oculare**
- **umflare a pleoapei** (edem palpebral)

Reacțiile adverse suplimentare care au fost observate în cazul utilizării Eylea **la adulți** sunt prezentate mai jos. Aceste reacții adverse pot apărea și la copiii născuți prematur

- **reacții alergice** (hipersensibilitate). **Acestea pot fi grave și este necesar să îl contactați imediat pe medicul copilului.**

Reacțiile adverse care afectează ochii, din cauza procedurii de injectare, pot fi **grave** și includ

- **orbire**
- **o infecție gravă sau o inflamație în interiorul ochiului** (endoftalmită)
- **dezlipire, rupere sau sângerare a stratului sensibil la lumină în partea din spate a ochiului** (dezlipire sau rupere retiniană)
- **opacifierea cristalinului** (cataractă)
- **sângerare în ochi** (hemoragie retiniană)
- **desprinderea** substanței cu consistență de gel de retină în interiorul ochiului (desprindere vitroasă)
- **creșterea presiunii** în interiorul ochilor (creșterea presiunii intraoculare), vezi pct. 2.

Aceste reacții adverse grave care afectează ochii au apărut în timpul studiilor clinice la adulți la mai puțin de 1 din 1900 injectări.

Este important ca reacțiile adverse grave precum infecția în interiorul ochiului sau dezlipirea de retină să fie identificate și tratate cât mai curând posibil.

Spuneți imediat medicului copilului dacă observați simptome la nivelul ochiului copilului după administrarea injecției, de exemplu

- **înroșire/iritație**
- **secreție oculară**
- **umflare a pleoapei**
- **creștere a sensibilității la lumină**

Alte reacții adverse observate la adulți sunt descrise mai jos.

Lista reacțiilor adverse raportate

Următoarea listă prezintă reacțiile adverse raportate ca fiind posibil legate de procedura de injectare sau de medicament. Vă rugăm să nu vă alarmați, copilul ar putea să nu prezinte niciuna dintre acestea. Discutați întotdeauna cu medicul copilului despre orice reacții adverse suspectate.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- deteriorarea vederii
- sângerare în partea din spate a ochiului (hemoragie retiniană)
- ochi congestionat datorită sângerării vaselor mici de sânge în straturile exterioare ale ochiului
- durere la nivelul ochilor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dezlipire sau rupere a unui dintre straturile din spatele ochiului, având ca rezultat flash-uri de lumină cu corpi flotanți, uneori progresând la pierderea vederii (ruptura epitelului pigmentar al retinei*/dezlipirea/ruperea retinei)
 - o *Tulburări cunoscute a fi asociate cu DMLV forma umedă; observate numai la pacienții cu DMLV forma umedă.
- degenerare a retinei (cauzând tulburări de vedere)
- sângerare la nivelul ochiului (hemoragie vitroasă)
- anumite forme de opacifiere a cristalinului (cataractă)
- deteriorarea stratului din fața globului ocular (cornea)
- creșterea presiunii oculare
- pete mobile în câmpul vizual (corpi flotanți)
- desprindere, în interiorul ochiului, a substanței cu consistență asemănătoare gelului de retină (dezlipire vitroasă, având ca rezultat flash-uri de lumină cu corpi flotanți)
- senzația de a avea ceva în ochi
- creșterea producției de lacrimi
- umflarea pleoapelor
- sângerare la locul injectării
- înroșire oculară

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacții alergice (hipersensibilitate)**
 - o ** Au fost raportate reacții alergice cum sunt erupții trecătoare pe piele, mâncărime (prurit), urticarie, și câteva cazuri de alergii severe (anafilactice / anafilactice).
- inflamație gravă sau infecție în interiorul ochiului (endoftalmită)
- inflamarea irisului sau a altor părți ale ochiului (irită, uveită, iridociclită, congestie a camerei anterioare)
- senzație neobișnuită în ochi
- iritație a pleoapei
- umflarea stratului din fața globului ocular (corneea)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- orbire
- opacifierea cristalinului din cauza unei erori traumatice (cataractă traumatică)
- inflamația anumitor părți din interiorul ochiului cu consistență asemănătoare gelului
- puroi la nivelul ochiului

Utilizarea sistemică a inhibitorilor VEGF, substanțe similare celor conținute în Eylea, este potențial legată de riscul de formare a unor cheaguri de sânge care blochează vasele sanguine (evenimente tromboembolice arteriale) care pot duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral. Există un risc teoretic privind apariția acestor reacții în urma injectării Eylea la nivelul ochiului.

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există posibilitatea apariției unei reacții imune (formare de anticorpi) în cazul administrării Eylea.

Dacă aveți orice întrebări despre orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă observați orice reacții adverse la copil, adresați-vă medicului copilului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Eylea

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
- Blisterul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C, timp de cel mult 24 ore.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Eylea

- Substanța activă este: aflibercept. O seringă preumplută conține un volum ce poate fi extras de cel puțin 0,09 ml, echivalent cu aflibercept cel puțin 3,6 mg. O seringă preumplută distribuie o doză unică de aflibercept 0,4 mg în 0,01 ml.
- Celelalte componente sunt: polisorbit 20 (E 432), dihidrogenfosfat de sodiu monohidrat (pentru ajustarea pH-ului), hidrogenfosfat disodic heptahidrat (pentru ajustarea pH-ului), clorură de sodiu, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Eylea și conținutul ambalajului

Eylea este o soluție injectabilă (injecție) într-o seringă preumplută.

Soluția este incoloră până la galben pal.

Cutie cu 1 seringă preumplută.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Cum se pregătește și se administrează Eylea la sugari prematuri

Seringa preumplută se va folosi doar **pentru tratamentul unui singur ochi**. Extragerea mai multor doze dintr-o seringă preumplută poate crește riscul de contaminare și infecție ulterioară.

A nu se deschide blisterul conținând seringă preumplută sterilă decât într-o încăpere curată, special destinată administrării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Seringa preumplută conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 0,4 mg (echivalent cu 0,01 ml). Pentru tratamentul sugarilor prematuri trebuie utilizat dispozitivul de administrare pediatrică PICLEO împreună cu seringă preumplută, pentru administrarea unei doze unice de 0,4 mg aflibercept (echivalent cu 0,01 ml). Vezi pct. următor „**Instrucțiuni pentru utilizarea seringii preumplute**”.

Înainte de administrare se inspectează vizual soluția injectabilă observându-se dacă există particule străine, dacă soluția prezintă modificări de culoare sau orice alte modificări fizice. În cazul în care se observă una dintre acestea, medicamentul se va elimina.

Blisterul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C, timp de cel mult 24 ore. După deschiderea blisterului se continuă în condiții aseptice.

Pentru injectarea intravitroasă trebuie utilizat un ac pentru injectare de 30 G x ½ inch.

Instrucțiuni pentru utilizarea seringii preumplute:

Pentru a pregăti seringă preumplută pentru administrare la sugari prematuri, urmați pașii 1 și 2 de mai jos, apoi respectați instrucțiunile de utilizare din ambalajul dispozitivului de administrare pediatrică PICLEO.

1. Când administrarea Eylea este pregătită, se deschide cutia și se scoate blisterul sterilizat. Se scoate cu atenție pelicula blisterului, asigurând-se menținerea sterilității conținutului acestuia. Se păstrează seringă în plăcuța sterilă până când este pregătită pentru asamblare.
2. Utilizând o tehnică aseptică, se scoate seringă din blisterul sterilizat.

Prospect: Informații pentru utilizator

Eylea 40 mg/ ml soluție injectabilă în flacon aflibercept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eylea și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Eylea
3. Cum vi se va administra Eylea
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eylea
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Eylea și pentru ce se utilizează

Eylea este o soluție care se injectează în ochi pentru tratamentul unor afecțiuni ale ochilor la adulți, denumite

- degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă),
- afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram (ORVR) sau OVR centrală),
- afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD),
- afectarea acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică).

Aflibercept, substanța activă din Eylea, blochează activitatea unui grup de factori, cunoscuți sub numele de VEGF-A (Factorul A endotelial de creștere vasculară) și PlGF (Factorul placentar de creștere).

La pacienții cu DMLV forma umedă și NVC miopică, acești factori, atunci când sunt prezenți în exces, sunt implicați în formarea anormală de noi vase sanguine la nivelul ochiului. Aceste vase sanguine noi pot să provoace scurgerea componentelor sanguine în interiorul ochiului și eventual să deterioreze țesuturile responsabile cu vederea de la nivelul ochilor.

La pacienții cu OVCR are loc un blocaj al principalului vas de sânge care transportă sânge de la retină. Ca răspuns, concentrațiile de VEGF sunt crescute, ceea ce duce la scurgeri de lichid la nivelul retinei și, în consecință, provoacă umflarea maculei, (porțiunea de retină responsabilă pentru vederea fină), afecțiune numită edem macular. Când macula se umflă cu lichid, vederea centrală devine neclară.

La pacienții cu ORVR una sau mai multe ramuri dintre principalele vase de sânge care transportă sânge dinspre retină sunt blocate. Ca răspuns, valorile de VEGF sunt crescute, cauzând scurgerea lichidului din retină și provocând astfel edem macular.

Edemul macular diabetic reprezintă umflarea retinei, care apare la pacienții cu diabet zaharat, din cauza scurgerilor de lichid din vasele de sânge la nivelul maculei. Macula este porțiunea de retină responsabilă pentru vederea fină. Atunci când macula se umflă cu lichid, vederea centrală devine încețoșată.

S-a demonstrat că Eylea oprește creșterea vaselor de sânge noi, anormale, la nivelul ochilor, care determină deseori scurgeri de lichid sau sângerare. Eylea poate ajuta la stabilizarea și, în majoritatea cazurilor, la ameliorarea pierderii vederii asociată cu DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Eylea

Nu trebuie să vi se administreze Eylea

- dacă sunteți alergic la aflibercept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o infecție activă sau suspectată la nivelul sau în jurul ochilor (infecție oculară sau perioculară).
- dacă aveți o inflamație severă a ochiului (indicată prin durere sau înroșire).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Eylea adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți glaucom.
- dacă ați prezentat în trecut tulburări de vedere cum sunt apariția de lumini fulgerătoare sau corpi flotanți și dacă dimensiunea și numărul acestora au crescut brusc.
- dacă vi s-a efectuat sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul ochiului în ultimele patru sau în următoarele patru săptămâni.
- dacă aveți o formă severă de OVCR sau ORVR (OVCR ischemic sau ORVR), nu se recomandă tratamentul cu Eylea.

Mai mult, este important să știți că:

- siguranța și eficacitatea tratamentului cu Eylea când este administrat concomitent la ambii ochi nu au fost studiate iar aceasta poate duce la un risc crescut de a prezenta reacții adverse.
- injecțiile cu Eylea pot cauza creșterea presiunii oculare (presiune intraoculară), la unii pacienți, în decurs de 60 de minute de la injectare. Medicul dumneavoastră va monitoriza acest lucru după fiecare injectare.
- poate apărea o infecție sau o inflamație la nivelul ochiului (endoftalmită) sau alte complicații, puteți prezenta durere oculară sau disconfort crescut, agravarea înroșirii ochiului, vedere încețoșată sau scăderea vederii, creșterea sensibilității la lumină. Este important ca orice simptom să fie diagnosticat și tratat cât mai curând posibil.
- medicul dumneavoastră va verifica dacă există alți factori de risc pentru o boală care pot crește riscul de lăcrimare sau de detașare a unui dintre straturile din partea din spate a ochiului (dezlipire sau rupere de retină, și dezlipire sau rupere de epiteliu pigmentar al retinei), caz în care Eylea trebuie administrat cu prudență.
- Eylea nu trebuie administrat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.
- femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin trei luni după ultima injecție cu Eylea.

Utilizarea sistemică a inhibitorilor VEGF, substanțe similare celor conținute în Eylea, este potențial legată de riscul de formare a unor cheaguri de sânge care blochează vasele sanguine (evenimente tromboembolice arteriale), putând duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral. Există un risc teoretic privind apariția acestor reacții în urma injectării Eylea la nivelul ochiului. Există date limitate privind siguranța tratamentului la pacienții cu OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică cu antecedente de atac cerebral sau accident vascular cerebral minor (accident ischemic tranzitoriu) sau atac de cord în ultimele 6 luni. Dacă oricare dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, Eylea se va administra cu precauție.

Există numai experiență limitată privind tratamentul

- pacienților cu EMD datorat diabetului zaharat de tip I.
- pacienților diabetici cu valori medii foarte crescute ale glicemiei (HbA1c peste 12%).
- pacienților diabetici cu o afecțiune la nivelul ochiului cauzată de diabetul zaharat, numită retinopatie diabetică proliferativă.

Nu există experiență privind tratamentul

- pacienților cu infecții acute.
- pacienților cu alte afecțiuni ale ochilor, cum sunt dezlipire de retină sau o gaură maculară.
- pacienților diabetici cu tensiune arterială crescută, care nu este ținută sub control.
- pacienților care nu aparțin rasei galbene cu NVC miopică.
- pacienților tratați anterior pentru NVC miopică.
- pacienților cu deteriorări în afara părții centrale a maculei (leziuni extrafoveale) pentru NVC miopică.

Dacă oricare dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, medicul dumneavoastră va lua în considerare această absență a informațiilor când vă tratează cu Eylea.

Copii și adolescenți

Nu s-a studiat administrarea Eylea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică apar în principal la adulți. Prin urmare, nu este relevantă administrarea la acest grup de vârstă.

Eylea împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin trei luni după ultima injecție cu Eylea.
- Nu există experiență privind administrarea Eylea la femeile gravide. Eylea nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru copilul nenăscut. Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de tratamentul cu Eylea.
- Cantități mici de Eylea pot trece în laptele uman. Efectele asupra nou-născuților/sugarilor alăptați sunt necunoscute. Eylea nu este recomandat în timpul alăptării. Dacă sunteți o femeie care alăptează, spuneți acest lucru medicului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Eylea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După injectarea Eylea este posibil să prezentați unele tulburări temporare de vedere. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje cât timp se mențin aceste tulburări.

Informații importante privind unele componente ale Eylea

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu“.

3. Cum vi se va administra Eylea

Un medic cu experiență în administrarea injecțiilor la nivelul ochilor vă va injecta Eylea în ochi, în condiții aseptice (într-un mediu curat și steril).

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Eylea se administrează sub formă de injecție în ochi (injecție intravitroasă).

Înainte de injectare, medicul va utiliza o soluție dezinfectantă de spălare a ochilor, pentru a vă curăța bine ochiul și a preveni infecția. Medicul vă va administra de asemenea un anestezic local pentru a scădea sau preveni orice durere pe care o puteți resimți în timpul injectării.

DMLV forma umedă

Pacienților cu DMLV forma umedă li se va administra o injecție o dată pe lună, pentru 3 doze consecutive, urmate de o altă injecție după două luni.

Medicul dumneavoastră va decide apoi dacă intervalul de tratament dintre injecții va fi menținut la fiecare două luni sau va fi extins treptat în intervale de 2 sau 4 săptămâni, dacă afecțiunea dumneavoastră este stabilă.

Dacă afecțiunea dumneavoastră se înrăutățește, intervalul dintre injecții poate fi scurtat.

Cu excepția cazului în care aveți orice probleme sau sunteți sfătuiți în mod diferit de către medicul dumneavoastră, nu este nevoie să vă vedeți cu medicul dumneavoastră în perioada dintre injecții.

Edem macular secundar ocluziei venei retiniene (OVR de ram sau OVR centrală)

Medicul dumneavoastră va stabili cel mai potrivit program de tratament pentru dumneavoastră. Veți începe tratamentul cu o serie de injecții cu Eylea, o injecție administrată lunar, timp de mai multe luni consecutiv.

Intervalul dintre două injecții nu trebuie să fie mai mic de o lună.

Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Eylea, dacă dumneavoastră nu aveți beneficii în urma tratamentului continuu.

Tratamentul dumneavoastră va continua cu injectarea lunară până când starea dumneavoastră este stabilă. Pot fi necesare 3 sau mai multe injecții administrate consecutiv, 1 injecție pe lună.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza răspunsul la tratament și poate continua tratamentul prin creșterea treptată a intervalului dintre injecții pentru a menține o stare stabilă. În cazul în care starea dumneavoastră începe să se agraveze în urma tratamentului administrat la un interval mai lung, medicul dumneavoastră va decide - corespunzător - scurtarea intervalului de tratament.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră va decide cu privire la programul de urmărire, privind examinările și tratamentele.

Edem macular diabetic (EMD)

Pacienților cu EMD li se va administra o injecție o dată pe lună, timp de cinci administrări consecutive, apoi câte o injecție la intervale de două luni.

Intervalul de tratament poate fi păstrat la 2 luni sau ajustat bolii dumneavoastră, pe baza examinării efectuate de către medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide programul examinărilor de urmărire.

Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Eylea în cazul în care stabilește că nu aveți beneficii prin continuarea tratamentului.

NVC miopică

Pacienții cu NVC miopică au fost tratați cu o singură injecție. Vi se vor administra injecții suplimentare numai dacă examinările efectuate de către medicul dumneavoastră arată că afecțiunea de care suferiți nu s-a ameliorat.

Intervalul dintre două injecții nu trebuie să fie mai mic de o lună.

Dacă afecțiunea de care suferiți dispare și revine, este posibil ca medicul dumneavoastră să reînceapă tratamentul.

Medicul dumneavoastră va stabili programul examinărilor de urmărire.

Dacă se omite o doză de Eylea

Faceți o nouă programare pentru examinare și injectare.

Încetarea tratamentului cu Eylea

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri acest tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil să apară **reacțiile alergice** (hipersensibilitate). **Acestea pot fi grave și este necesar să vă contactați imediat medicul.**

În cazul administrării Eylea sunt posibile unele reacții adverse care afectează ochii, din cauza procedurii de injectare. Unele dintre acestea pot fi **grave** și includ **orbire, o infecție gravă sau o inflamație în interiorul ochiului** (endoftalmită), **dezlipire, rupere sau sângerare a stratului sensibil la lumină în partea din spate a ochiului** (dezlipire sau rupere retiniană), **opacifierea cristalinului** (cataractă), **sângerare în ochi** (hemoragie retiniană), **desprinderea substanței cu consistență de gel de retină în interiorul ochiului** (desprindere vitroasă) și **creșterea presiunii în interiorul ochilor**, vezi pct. 2. Aceste reacții adverse grave care afectează ochii au apărut în timpul studiilor clinice la mai puțin de 1 din 1900 injecții.

Dacă aveți o scădere bruscă a vederii sau o accentuare a durerii și înroșirea ochilor după administrarea injecției, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Lista reacțiilor adverse raportate

Următoarea listă prezintă reacțiile adverse raportate ca fiind posibil legate de procedura de injectare sau de medicament. Vă rugăm să nu vă alarmați, ar putea fi posibil să nu prezentați niciuna dintre acestea. Discutați întotdeauna cu medicul dumneavoastră despre orice reacții adverse suspectate.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- deteriorarea vederii
- sângerare în partea din spate a ochiului (hemoragie retiniană)
- ochi congestionat datorită sângerării vaselor mici de sânge în straturile exterioare ale ochiului
- durere la nivelul ochilor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dezlipire sau rupere a unuia dintre straturile din spatele ochiului, având ca rezultat flash-uri de lumină cu corpi flotanți, uneori progresând la pierderea vederii (ruptura epiteliului pigmentar al retinei*/dezlipirea/ruptura retinei)
- degenerare a retinei (cauzând tulburări de vedere)
- sângerare la nivelul ochiului (hemoragie vitroasă)
- anumite forme de opacifiere a cristalinului (cataractă)
- deteriorarea stratului din fața globului ocular (cornea)
- creșterea presiunii oculare
- pete mobile în câmpul vizual (corpi flotanți)
- desprindere, în interiorul ochiului, a substanței cu consistență asemănătoare gelului de retină (dezlipire vitroasă având ca rezultat flash-uri de lumină cu corpi flotanți)
- senzația de a avea ceva în ochi
- creșterea producției de lacrimi
- umflarea pleoapelor
- sângerare la locul injectării
- înroșire oculară

* Tulburări cunoscute a fi asociate cu DMLV forma umedă; observate numai la pacienții cu DMLV forma umedă.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacții alergice (hipersensibilitate)**
- inflamație gravă sau infecție în interiorul ochiului (endoftalmită)
- inflamarea irisului sau a altor părți ale ochiului (irită, uveită, iridociclită, congestie a camerei anterioare)
- senzație neobișnuită în ochi
- iritație a pleoapei
- umflare a stratului din fața globului ocular (cornea)

** Au fost raportate reacții alergice cum sunt erupții trecătoare pe piele, mâncărime (prurit), urticarie, și câteva cazuri de alergie severă (anafilactice / anafilactoides).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- orbire
- opacifierea cristalinului din cauza unei accidentări (cataractă traumatică)
- inflamația anumitor părți din interiorul ochiului cu consistență asemănătoare gelului
- puroi la nivelul ochiului

În studiile clinice, s-a observat o incidență crescută a sângerării vaselor mici de sânge în straturile exterioare ale ochiului (hemoragie conjunctivală) la pacienții cu DMLV forma umedă cărora li s-au administrat medicamente care „subțiază” sângele. Această incidență crescută a fost comparabilă între pacienții tratați cu ranibizumab și Eylea.

Utilizarea sistemică a inhibitorilor VEGF, substanțe similare celor conținute în Eylea, este potențial legată de riscul de formare a unor cheaguri de sânge care blochează vasele sanguine (evenimente tromboembolice arteriale) care pot duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral. Există un risc teoretic privind apariția acestor reacții în urma injectării Eylea la nivelul ochiului.

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există posibilitatea apariției unei reacții imune (formare de anticorpi) în cazul administrării Eylea.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Eylea

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
- Flaconul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C, timp de cel mult 24 ore.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Eylea

- Substanța activă este aflibercept. Un flacon conține un volum ce poate fi extras de cel puțin 0,1 ml, echivalent cu aflibercept cel puțin 4 mg. Un flacon distribuie o doză de aflibercept 2 mg în 0,05 ml.
- Celelalte componente sunt: polisorbat 20 (E 432), dihidrogenfosfat de sodiu monohidrat (pentru ajustarea pH-ului), hidrogenfosfat disodic heptahidrat (pentru ajustarea pH-ului), clorură de sodiu, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Eylea și conținutul ambalajului

Eylea este o soluție injectabilă (injecție) în flacon.
Soluția este incoloră până la galben pal.

Cutie cu 1 flacon + 1 ac cu filtru.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Flaconul se va folosi doar **pentru tratamentul unui singur ochi.**

Flaconul conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml). Volumul în exces trebuie eliminat înainte de administrare.

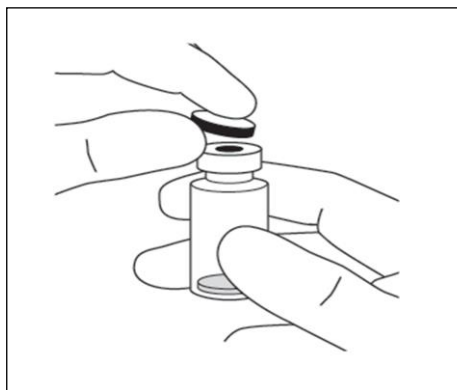
Înainte de administrare se inspectează vizual soluția injectabilă observându-se dacă există particule străine, dacă soluția prezintă modificări de culoare sau orice alte modificări fizice. În cazul în care se observă una dintre acestea, medicamentul se va elimina.

Flaconul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C, timp de cel mult 24 ore. După deschiderea flaconului se continuă în condiții aseptice.

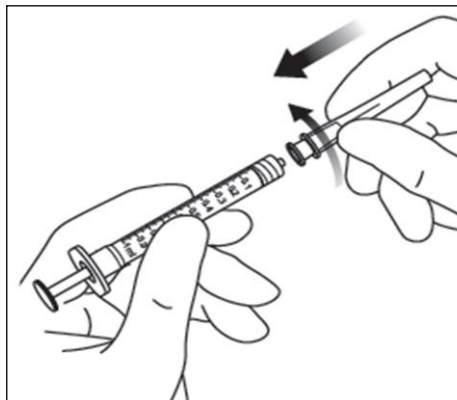
Pentru injectarea intravitroasă trebuie utilizat un ac pentru injectare de 30 G x ½ inch.

Instrucțiuni pentru utilizarea flaconului:

1. Se scoate capacul din plastic și se dezinfectează partea externă a dopului din cauciuc al flaconului.

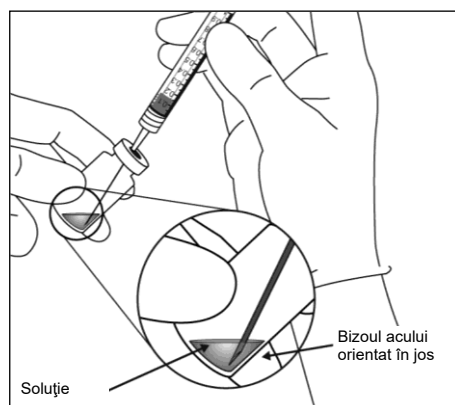
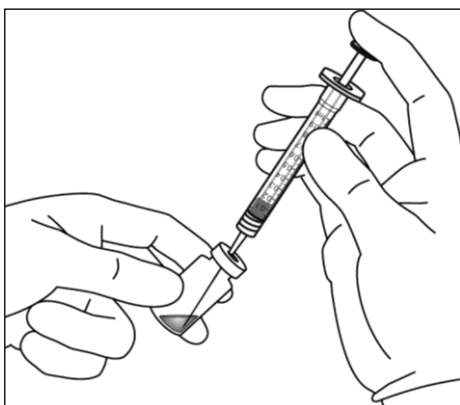


2. Se atașează acul cu filtru de 18 G, de 5 microni, furnizat în cutie, la seringa sterilă de 1 ml, cu adaptor Luer-lock.

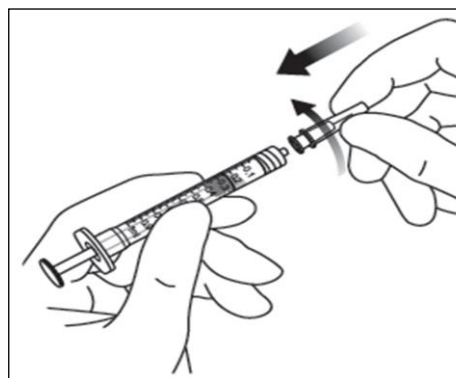


3. Se împinge acul cu filtru în centrul dopului flaconului până când acul este complet introdus în flacon și vârful atinge capătul inferior sau baza flaconului.

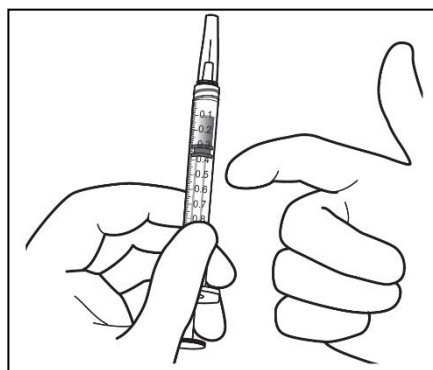
4. Utilizând o tehnică aseptică, se extrage tot conținutul flaconului Eylea în seringă, menținând flaconul în poziție verticală și înclinându-l ușor pentru a facilita extragerea completă. Pentru a evita introducerea aerului, se asigură că vârful acului de filtrare este scufundat în lichid. Se continuă să se încline flaconul în timpul tragerii în seringă păstrându-se acul de filtrare scufundat în lichid.



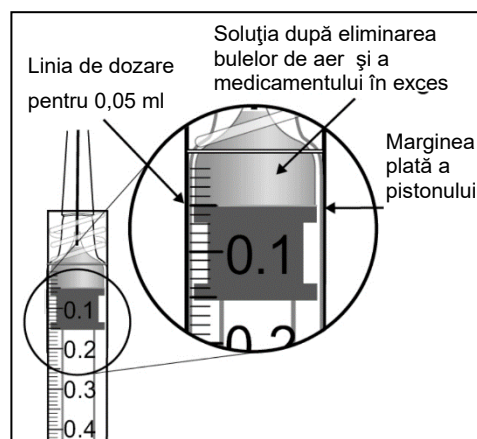
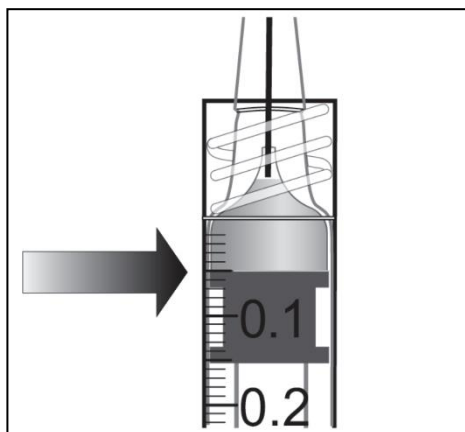
5. Când se golește flaconul, se asigură că tija pistonului este retrasă suficient pentru a permite golirea completă a acului cu filtru.
6. Se scoate acul cu filtru și se elimină în mod adecvat.
Observație: Acul cu filtru nu trebuie utilizat pentru injecția intravitroneală.
7. Utilizând o tehnică aseptică, se înșurubează ferm acul de injecție 30 G x ½ inch la vârful seringii cu adaptor Luer-lock.



8. Ținând seringă cu acul orientat în sus, se controlează dacă seringă prezintă bule de aer. Dacă există bule de aer, se lovește ușor seringă cu degetele până când bulele se ridică la suprafață.



9. Se elimină toate bulele și cantitatea de medicament în exces, eliberând lent pistonul, astfel încât marginea plată a pistonului să se alinieze cu linia care marchează 0,05 ml pe seringă.



10. Flaconul este numai de unică folosință. Extragerea dozelor multiple dintr-un singur flacon poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă aflibercept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eylea și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Eylea
3. Cum vi se va administra Eylea
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eylea
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Eylea și pentru ce se utilizează

Ce este Eylea

Eylea conține substanța activă aflibercept. Aparține unui grup de medicamente numite agenți antineovascularizație.

Medicul dumneavoastră vă va injecta Eylea în ochi pentru a trata tulburările oculare la adulți numite:

- degenerescență maculară legată de vârstă în formă umedă (DMLV umedă)
- tulburări de vedere atribuite edemului macular diabetic (EMD).

Aceste tulburări afectează macula. Macula este partea centrală a membranei sensibile la lumină din spatele ochiului. Este responsabilă pentru vederea clară.

DMLV umedă apare atunci când se formează și cresc vase de sânge anormale sub maculă. Din vasele de sânge anormale se pot scurge lichide sau sânge în ochi. Vasele de sânge cu scurgeri care provoacă umflarea maculei provoacă EMD. Ambele tulburări vă pot afecta vederea.

Cum acționează Eylea

Eylea oprește creșterea noilor vase de sânge anormale în ochi. Eylea poate ajuta la stabilizarea și, adesea, la îmbunătățirea vederii.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Eylea

Nu vi se va administra Eylea dacă

- sunteți alergic la aflibercept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- aveți o infecție la nivelul sau în jurul ochilor
- aveți durere sau roșeață în ochi (o inflamație severă a ochiului).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Eylea adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți glaucom – o afecțiune oculară cauzată de presiunea ridicată din ochi
- aveți antecedente de apariție de lumini fulgerătoare sau corpi flotanți și dacă dimensiunea și numărul acestora au crescut brusc
- vi s-a efectuat sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul ochiului în ultimele 4 sau în următoarele 4 săptămâni.

Spuneți medicului dumneavoastră **imediat dacă** manifestați:

- înroșirea ochiului
- durere la nivelul ochilor
- disconfort crescut
- vedere încețoșată sau scăzută
- sensibilitate crescută la lumină

Acestea pot fi simptome ale unei inflamații sau infecții și medicul dumneavoastră poate să nu vă mai administreze Eylea.

Mai mult, este important să știți că:

- siguranța și eficacitatea tratamentului cu Eylea când este administrat concomitent la ambii ochi nu au fost studiate și această utilizare poate crește riscul de a prezenta reacții adverse.
- injecțiile cu Eylea pot cauza creșterea presiunii oculare, la unii pacienți, în decurs de 60 de minute de la injectare. Medicul dumneavoastră va monitoriza acest lucru după fiecare injectare.
- medicul dumneavoastră va verifica alți factori de risc care pot crește riscul de lăcrimare sau de detașare a unuiia dintre straturile din partea din spate a ochiului. În astfel de cazuri, medicul dumneavoastră vă va administra Eylea cu prudență.
- femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze contracepție eficientă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima injecție cu Eylea.

Utilizarea substanțelor similare celor conținute în Eylea este potențial legată de riscul de formare a unor cheaguri de sânge care blochează vasele sanguine, putând duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral. Teoretic, acest lucru s-ar putea întâmpla și în urma injectării Eylea la nivelul ochiului. Dacă ați avut un atac cerebral, un accident vascular cerebral minor sau atac de cord în ultimele 6 luni, medicul dumneavoastră vă va administra Eylea cu prudență.

Copii și adolescenți

Nu s-a studiat administrarea Eylea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece bolile indicate apar în principal la adulți. Prin urmare, nu este relevantă administrarea la acest grup de vârstă.

Eylea împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

- Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze contracepție eficientă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima injecție cu Eylea.
- Există experiență limitată privind administrarea Eylea la femeile gravide. Femeilor nu trebuie să li se administreze Eylea în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru femeie depășește riscul potențial pentru copilul nenăscut.
- Mici cantități de Eylea pot trece în laptele uman. Efectul asupra nou-născuților/sugarilor alăptați nu este cunoscut. Eylea nu este recomandat în timpul alăptării.

Prin urmare, dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După administrarea de Eylea este posibil să prezentați unele probleme temporare de vedere. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje cât timp se mențin aceste tulburări.

3. Cum vi se va administra Eylea

Doza recomandată este de aflibercept 8 mg per injecție.

- Vi se va administra 1 injecție în fiecare lună în primele 3 luni.
- După aceea, vi se pot administra injecții o dată la 5 luni. Medicul dumneavoastră va decide frecvența în funcție de starea ochiului dumneavoastră.

Mod de administrare

Medicul dumneavoastră vă va injecta Eylea în ochi (injecție intravitreană).

Înainte de injectare, medicul va utiliza o soluție dezinfectantă de spălare a ochilor, pentru a vă curăța bine ochiul și a preveni infecția. Medicul dumneavoastră vă va administra, de asemenea, picături (un anestezic local) pentru a vă amorți ochiul și a scădea sau preveni orice durere pe care o puteți resimți din cauza injecției.

Dacă se omite o doză de Eylea

Faceți o nouă programare la medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Înainte de încetarea tratamentului cu Eylea

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri acest tratament. Oprirea tratamentului vă poate crește riscul de pierdere a vederii și scăderea vederii se poate agrava.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse ale injecției Eylea provin fie de la medicament în sine, fie de la procedura de injectare și afectează în mare parte ochiul.

Unele reacții adverse pot fi grave

Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă manifestați oricare dintre următoarele:

- reacție adversă frecventă, care poate afecta până la 1 din 10 persoane
 - opacifierea cristalinului (cataractă)
 - sângerare în spatele ochiului (hemoragie retiniană)
 - creșterea presiunii în interiorul ochilor
 - sângerare în interiorul ochiului (hemoragie vitreană)
- reacție adversă mai puțin frecventă, care poate afecta până la 1 din 100 persoane
 - anumite forme de opacifiere a cristalinului (cataractă subcapsulară/nucleară)
 - dezlipire, rupere sau sângerare a stratului sensibil la lumină în partea din spate a ochiului care conduc la fulgerări de lumină cu flocoane, uneori progresând spre pierderea vederii (dezlipire sau rupere retiniană)

Alte reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții alergice
- pete mobile în câmpul vizual (corpi flotanti)

- desprinderea substanței cu consistență de gel de retină în interiorul ochiului (desprindere vitroasă)
- deteriorarea vederii
- durere la nivelul ochilor
- sângerare în interiorul ochiului (hemoragie conjunctivală)
- deteriorarea stratului transparent al globului ocular din partea frontală a irisului (keratită punctată, abraziune corneană)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- dezlipire sau rupere a unuia dintre straturile din spatele ochiului, având ca rezultat flash-uri de lumină cu corpi flotanți, uneori progresând la pierderea vederii (ruptura/dezlipirea epitelului pigmentar al retinei)
- inflamarea irisului, a altor părți ale ochiului sau a anumitor părți din interiorul ochiului cu consistență asemănătoare gelului (uveită, irită, iridociclită, vitrită)
- anumite forme de opacifiere a cristalinului (cataractă corticală)
- deteriorarea stratului din fața globului ocular (eroziune corneană)
- vedere încețoșată
- durere oculară la locul injecției
- senzație de corp străin în ochi
- creșterea producției de lacrimi
- sângerare la locul injecției
- înroșirea ochilor
- umflarea pleoapelor
- roșeață a ochiului (hiperemie oculară)
- iritație la locul injecției

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- umflarea stratului frontal al globului ocular (edem corneean)
- opacifiere a cristalinului (opacități lenticulare)
- degenerarea membranei sensibile la lumină din spatele ochiului (degenerarea retinei)
- iritația pleoapelor

Pe lângă cele de mai sus, pot apărea următoarele reacții adverse, deși nu au fost raportate în studiile clinice:

- senzație neobișnuită în ochi
- deteriorarea suprafeței stratului frontal transparent al ochiului (defect al epitelului corneean)
- inflamație a altor părți ale ochiului (congestie a camerei anterioare)
- inflamație sau infecție gravă în interiorul ochiului (endoftalmită)
- orbire
- opacifiere a cristalinului din cauza unei leziuni (cataractă traumatică)
- puroi la nivelul ochiului (hipopion)
- reacții alergice severe

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Eylea

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

- Flaconul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C, timp de cel mult 24 ore.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Eylea

- Substanța activă este aflibercept. 1 ml de soluție conține aflibercept 114,3 mg. Fiecare flacon conține 0,263 ml. Acesta furnizează o cantitate utilizabilă care va livra o singură doză de 0,07 ml, conținând aflibercept 8 mg.
- Celelalte componente sunt: sucroză, clorhidrat de arginină, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Eylea și conținutul ambalajului

Eylea este o soluție injectabilă (injecție). Soluția este incoloră până la galben pal.

Mărimea ambalajului: 1 flacon + 1 ac cu filtru.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Franța

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Irlanda

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.


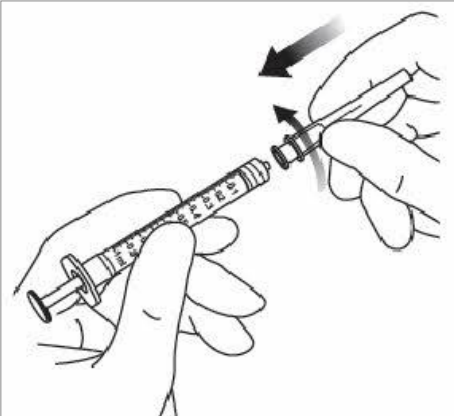
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

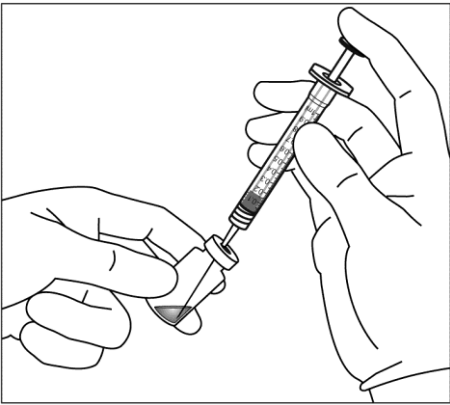
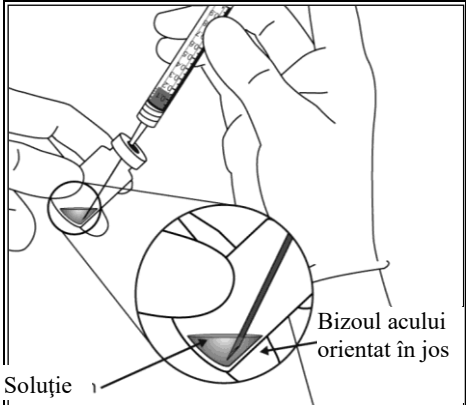
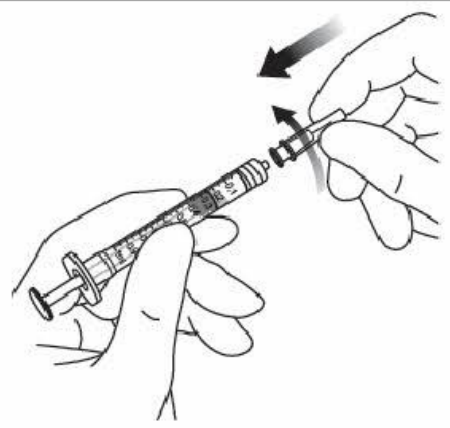
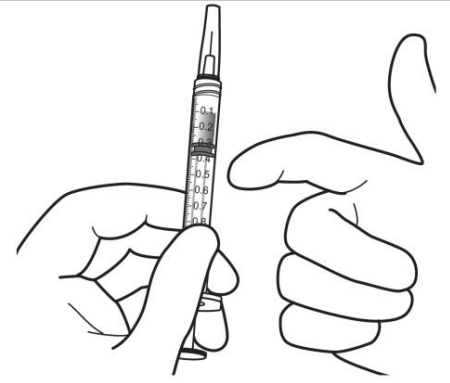
Flaconul este pentru utilizare unică, într-un singur ochi. Extragerea dozelor multiple dintr-un singur flacon poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție.

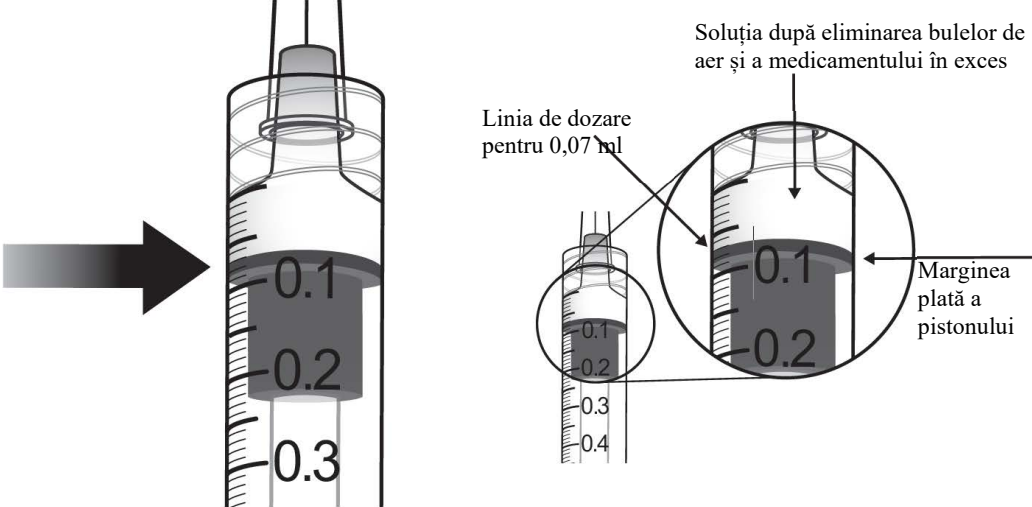
A **nu** se utiliza dacă ambalajul sau componentele sale sunt expirate, deteriorate sau au fost modificate.

Verificați eticheta de pe flacon pentru a vă asigura că aveți concentrația de Eylea pe care intenționați să o utilizați. Doza de 8 mg necesită utilizarea flaconului Eylea 114,3 mg/ml.

Injecția intravitreană trebuie efectuată cu un ac pentru injectare de 30 G \times ½ inch (nu este inclus). Utilizarea unui ac de dimensiuni mai mici (calibrul mai mare) decât acul pentru injectare recomandat de 30 G \times ½ inch poate duce la creșterea forțelor de injectare.

1.	Înainte de administrare, inspectați vizual soluția injectabilă. Nu utilizați flaconul dacă are particule vizibile, este tulbure sau prezintă modificarea culorii.	
2.	Se scoate capacul din plastic și se dezinfectează partea externă a dopului din cauciuc al flaconului.	
3.	Utilizați tehnica aseptică pentru a efectua pașii 3-10. Se atașează acul cu filtru, furnizat în cutie, la seringă sterilă de 1 ml, cu adaptor Luer-lock.	
4.	Se împinge acul cu filtru în centrul dopului flaconului până când acul este complet inserat în flacon și vârful atinge capătul inferior sau partea de jos a flaconului.	
5.	Extrageți tot conținutul flaconului Eylea în seringă, menținând flaconul în poziție verticală și înclinându-l ușor pentru a facilita extragerea completă. Pentru a împiedica introducerea de aer, asigurați-vă că suprafața oblică a acului cu filtru este scufundată în lichid. Continuați să înclinați flaconul pe parcursul extragerii menținând suprafața oblică a acului cu filtru scufundată în lichid.	

		
6.	Când se golește flaconul, se asigură că tija pistonului este retrasă suficient pentru a permite golirea completă a acului cu filtru. După injectare, orice medicament neutilizat trebuie aruncat.	
7.	Se scoate acul cu filtru și se elimină în mod adecvat. Observație: Acul cu filtru nu trebuie utilizat pentru injecția intravitreană.	
8.	Înșurubați ferm acul de injecție 30 G × ½ inch la vârful seringii cu adaptor Luer-lock.	
9.	Ținând seringă cu acul orientat în sus, se controlează dacă seringă prezintă bule de aer. Dacă există bule de aer, se lovește ușor seringă cu degetele până când bulele se ridică la suprafață.	

10.	<p>Pentru a elimina toate bulele și cantitatea de medicament în exces, eliberați lent pistonul, astfel încât marginea plată a pistonului să se alinieze cu linia care marchează 0,07 ml pe seringă.</p> 
-----	---

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută aflibercept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eylea și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Eylea
3. Cum vi se va administra Eylea
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eylea
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Eylea și pentru ce se utilizează

Ce este Eylea

Eylea conține substanța activă aflibercept. Aparține unui grup de medicamente numite agenți antineovascularizație.

Medicul dumneavoastră vă va injecta Eylea în ochi pentru a trata tulburările oculare la adulți numite:

- degenerescență maculară legată de vârstă în formă umedă (DMLV umedă)
- tulburări de vedere atribuite edemului macular diabetic (EMD).

Aceste tulburări afectează macula. Macula este partea centrală a membranei sensibile la lumină din spatele ochiului. Este responsabilă pentru vederea clară.

DMLV umedă apare atunci când se formează și cresc vase de sânge anormale sub maculă. Din vasele de sânge anormale se pot scurge lichide sau sânge în ochi. Vasele de sânge cu scurgeri care provoacă umflarea maculei provoacă EMD. Ambele tulburări vă pot afecta vederea.

Cum acționează Eylea

Eylea oprește creșterea noilor vase de sânge anormale în ochi. Eylea poate ajuta la stabilizarea și, adesea, la îmbunătățirea vederii.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Eylea

Nu vi se va administra Eylea dacă

- sunteți alergic la aflibercept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- aveți o infecție la nivelul sau în jurul ochilor
- aveți durere sau roșeață în ochi (o inflamație severă a ochiului).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Eylea adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți glaucom – o afecțiune oculară cauzată de presiunea ridicată din ochi
- aveți antecedente de apariție de lumini fulgerătoare sau corpi flotanți și dacă dimensiunea și numărul acestora au crescut brusc
- vi s-a efectuat sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul ochiului în ultimele 4 sau în următoarele 4 săptămâni.

Spuneți medicului dumneavoastră **imediat dacă** manifestați:

- înroșirea ochiului
- durere la nivelul ochilor
- disconfort crescut
- vedere încețoșată sau scăzută
- sensibilitate crescută la lumină

Acestea pot fi simptome ale unei inflamații sau infecții și medicul dumneavoastră poate să nu vă mai administreze Eylea.

Mai mult, este important să știți că:

- siguranța și eficacitatea tratamentului cu Eylea când este administrat concomitent la ambii ochi nu au fost studiate și această utilizare poate crește riscul de a prezenta reacții adverse.
- injecțiile cu Eylea pot cauza creșterea presiunii oculare, la unii pacienți, în decurs de 60 de minute de la injectare. Medicul dumneavoastră va monitoriza acest lucru după fiecare injectare.
- medicul dumneavoastră va verifica alți factori de risc care pot crește riscul de lăcrimare sau de detașare a unuiia dintre straturile din partea din spate a ochiului. În astfel de cazuri, medicul dumneavoastră vă va administra Eylea cu prudență.
- femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze contracepție eficientă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima injecție cu Eylea.

Utilizarea substanțelor similare celor conținute în Eylea este potențial legată de riscul de formare a unor cheaguri de sânge care blochează vasele sanguine, putând duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral. Teoretic, acest lucru s-ar putea întâmpla și în urma injectării Eylea la nivelul ochiului. Dacă ați avut un atac cerebral, un accident vascular cerebral minor sau atac de cord în ultimele 6 luni, medicul dumneavoastră vă va administra Eylea cu prudență.

Copii și adolescenți

Nu s-a studiat administrarea Eylea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece bolile indicate apar în principal la adulți. Prin urmare, nu este relevantă administrarea la acest grup de vârstă.

Eylea împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

- Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze contracepție eficientă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima injecție cu Eylea.
- Există experiență limitată privind administrarea Eylea la femeile gravide. Femeilor nu trebuie să li se administreze Eylea în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru femeie depășește riscul potențial pentru copilul nenăscut.
- Mici cantități de Eylea pot trece în laptele uman. Efectul asupra nou-născuților/sugarilor alăptați nu este cunoscut. Eylea nu este recomandat în timpul alăptării.

Prin urmare, dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După administrarea de Eylea este posibil să prezentați unele probleme temporare de vedere. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje cât timp se mențin aceste tulburări.

3. Cum vi se va administra Eylea

Doza recomandată este de aflibercept 8 mg per injecție.

- Vi se va administra 1 injecție în fiecare lună în primele 3 luni.
- După aceea, vi se pot administra injecții o dată la 5 luni. Medicul dumneavoastră va decide frecvența în funcție de starea ochiului dumneavoastră.

Mod de administrare

Medicul dumneavoastră vă va injecta Eylea în ochi (injecție intravitreană).

Înainte de injectare, medicul va utiliza o soluție dezinfectantă de spălare a ochilor, pentru a vă curăța bine ochiul și a preveni infecția. Medicul dumneavoastră vă va administra, de asemenea, picături (un anestezic local) pentru a vă amorți ochiul și a scădea sau preveni orice durere pe care o puteți resimți din cauza injecției.

Dacă se omite o doză de Eylea

Faceți o nouă programare la medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Înainte de încetarea tratamentului cu Eylea

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri acest tratament. Oprirea tratamentului vă poate crește riscul de pierdere a vederii și scăderea vederii se poate agrava.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse ale injecției Eylea provin fie de la medicament în sine, fie de la procedura de injectare și afectează în mare parte ochiul.

Unele reacții adverse pot fi grave

Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă manifestați oricare dintre următoarele:

- reacție adversă frecventă, care poate afecta până la 1 din 10 persoane
 - opacifierea cristalinului (cataractă)
 - sângerare în spatele ochiului (hemoragie retiniană)
 - creșterea presiunii în interiorul ochilor
 - sângerare în interiorul ochiului (hemoragie vitreană)
- reacție adversă mai puțin frecventă, care poate afecta până la 1 din 100 persoane
 - anumite forme de opacifiere a cristalinului (cataractă subcapsulară/nucleară)
 - dezlipire, rupere sau sângerare a stratului sensibil la lumină în partea din spate a ochiului care conduc la fulgerări de lumină cu flocoane, uneori progresând spre pierderea vederii (dezlipire sau rupere retiniană)

Alte reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții alergice
- pete mobile în câmpul vizual (corpi flotanți)
- desprinderea substanței cu consistență de gel de retină în interiorul ochiului (desprindere vitroasă)
- deteriorarea vederii
- durere la nivelul ochilor
- sângerare în interiorul ochiului (hemoragie conjunctivală)
- deteriorarea stratului transparent al globului ocular din partea frontală a irisului (keratită punctată, abraziune corneană)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- dezlipire sau rupere a unuia dintre straturile din spatele ochiului, având ca rezultat flash-uri de lumină cu corpi flotanți, uneori progresând la pierderea vederii (ruptura/dezlipirea epiteliului pigmentar al retinei)
- inflamarea irisului, a altor părți ale ochiului sau a anumitor părți din interiorul ochiului cu consistență asemănătoare gelului (uveită, irită, iridociclită, vitrită)
- anumite forme de opacifiere a cristalinului (cataractă corticală)
- deteriorarea stratului din fața globului ocular (eroziune corneană)
- vedere încețoșată
- durere oculară la locul injecției
- senzație de corp străin în ochi
- creșterea producției de lacrimi
- sângerare la locul injecției
- înroșirea ochilor
- umflarea pleoapelor
- roșeață a ochiului (hiperemie oculară)
- iritație la locul injecției

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- umflarea stratului frontal al globului ocular (edem corneean)
- opacifiere a cristalinului (opacități lenticulare)
- degenerarea membranei sensibile la lumină din spatele ochiului (degenerarea retinei)
- iritația pleoapelor

Pe lângă cele de mai sus, pot apărea următoarele reacții adverse, deși nu au fost raportate în studiile clinice:

- senzație neobișnuită în ochi
- deteriorarea suprafeței stratului frontal transparent al ochiului (defect al epiteliului corneean)
- inflamație a altor părți ale ochiului (congestie a camerei anterioare)
- inflamație sau infecție gravă în interiorul ochiului (endoftalmită)
- orbire
- opacifiere a cristalinului din cauza unei leziuni (cataractă traumatică)
- puroi la nivelul ochiului (hipopion)
- reacții alergice severe

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Eylea

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
- A se ține seringă preumplută în blisterul său și în cutie pentru a fi protejată de lumină.
- Înainte de utilizare, blisterul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C, până la cel mult 24 de ore.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Eylea

- Substanța activă este aflibercept. 1 ml de soluție conține aflibercept 114,3 mg. Fiecare seringă preumplută conține 0,184 ml. Aceasta furnizează o cantitate utilizabilă care va livra o singură doză de 0,07 ml, conținând aflibercept 8 mg.
- Celelalte componente sunt: sucroză, clorhidrat de arginină, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Eylea și conținutul ambalajului

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută este o soluție injectabilă (injecție).

Soluția este incoloră până la galben pal.

Mărimea ambalajului: 1 seringă preumplută.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

França

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Irlanda

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Seringa preumplută cu sistem de dozare de tip OcuClick este numai pentru o singură utilizare pentru un singur ochi. Extragerea mai multor doze dintr-o singură seringă preumplută cu sistem de dozare de tip OcuClick poate crește riscul de contaminare și infecție ulterioară.

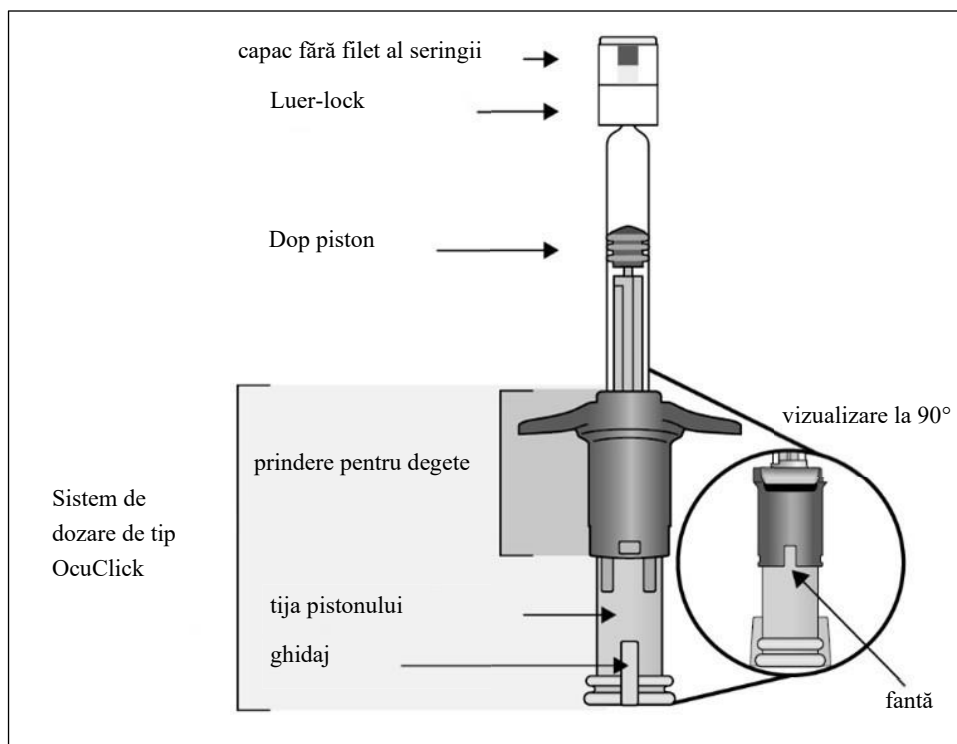
A **nu** se utiliza dacă ambalajul sau componentele sale sunt expirate, deteriorate sau prezintă semne de falsificare.

Verificați eticheta de pe seringă preumplută cu sistem de dozare de tip OcuClick pentru a vă asigura că aveți concentrația de Eylea pe care intenționați să o utilizați. Doza de 8 mg necesită utilizarea seringii preumplute de Eylea 114,3 mg/ml.

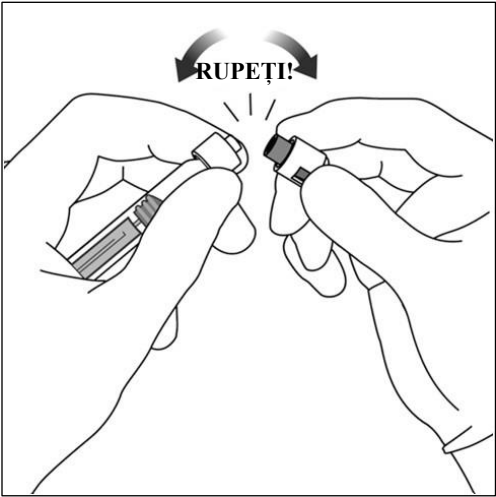
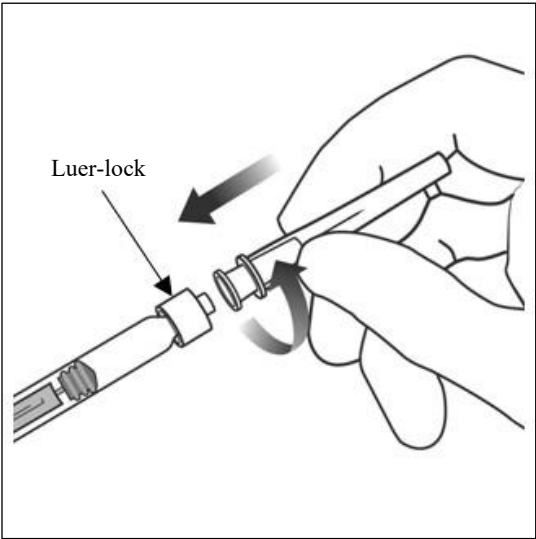
Injectia intravitreană trebuie efectuată cu un ac pentru injecție de calibrul 30 G × ½ inch (nu este inclus).

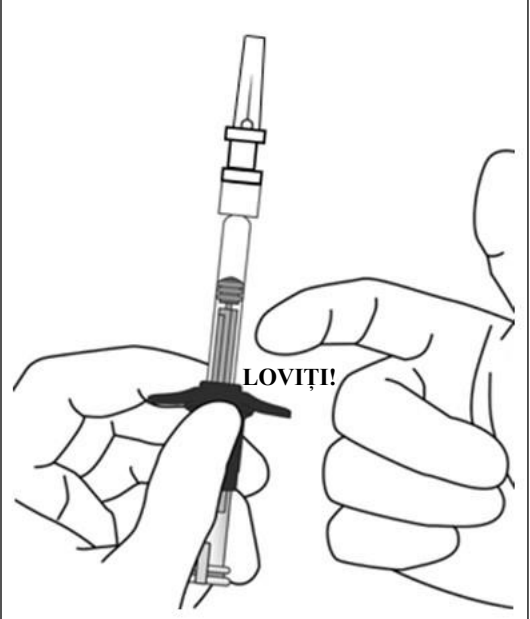
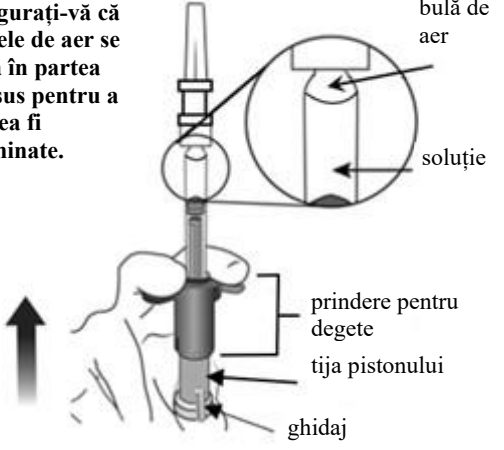
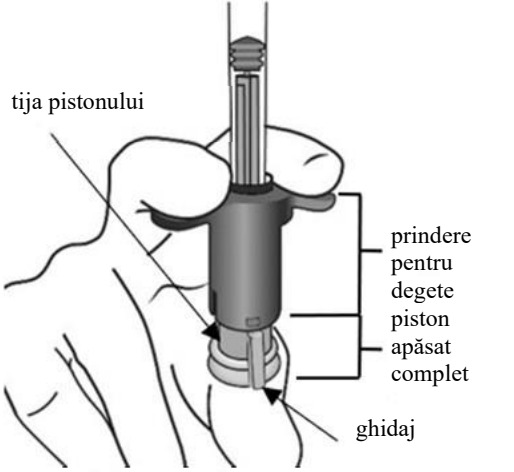
Utilizarea unui ac de mărime mai mică (calibru mai mare) decât cel recomandat, de 30 G × ½ inch, poate determina creșterea forței de injectare.

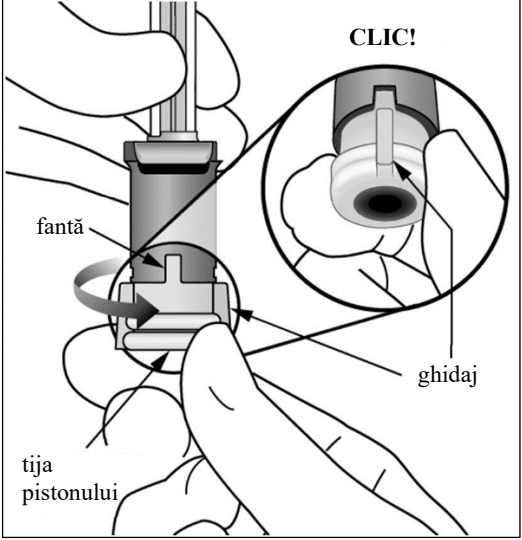
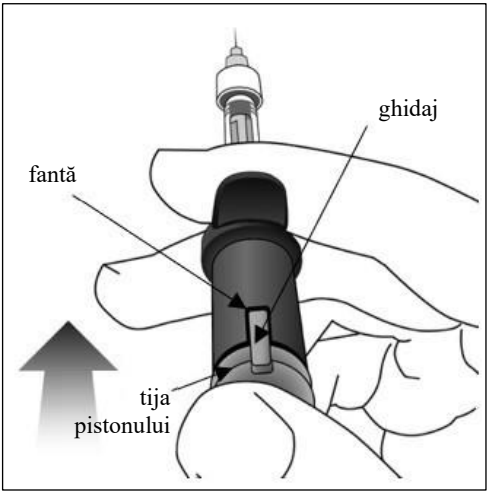
Descrierea seringii preumplute cu sistem de dozare de tip OcuClick integrat



1.	<p>Pregătire</p> <p>Atunci când sunteți gata să administrați Eylea 114,3 mg/ml, deschideți cutia și scoateți blisterul steril. Desprindeți cu grijă folia blisterului, păstrând sterilitatea conținutului. Țineți seringă în tăvița sterilă până când sunteți gata să montați acul pentru injecție.</p> <p>Utilizați tehnica aseptica pentru a parcurge pașii 2-9.</p>
2.	<p>Scoateți seringă</p> <p>Scoateți seringă din blisterul steril.</p>

3.	<p>Inspectați seringă și soluția injectabilă</p> <p>Nu utilizați seringă preumplută dacă</p> <ul style="list-style-type: none"> - soluția prezintă particule vizibile, aspect tulbure sau modificări de culoare - orice parte a seringii preumplute cu sistem de dozare de tip OcuClick este deteriorată sau slăbită - capacul fără filet al seringii este detașat de adaptorul de tip Luer-lock.
4.	<p>Rupeți prin îndoire capacul fără filet al seringii</p> <p>Pentru a rupe prin îndoire (nu răsuciți) capacul fără filet al seringii, țineți seringă într-o mână și capacul fără filet al seringii între degetul mare și arătătorul celeilalte mâini.</p> <p>Notă: nu trageți tija pistonului.</p> 
5.	<p>Atașați acul</p> <p>Răsuciți ferm acul pentru injecție de calibru 30 G × ½ inch pe vârful adaptorului de tip Luer-lock al seringii.</p> 

6.	<p>Eliminați bulele de aer</p> <p>Ținând seringă cu acul în sus, verificați prezența bulelor de aer în seringă. Dacă sunt prezente bule de aer, loviți ușor seringă cu degetul până când bulele se ridică în partea de sus.</p> 
7.	<p>Eliminați aerul și volumul în exces pentru a pregăti seringă</p> <p>Seringa nu are o linie de dozare, deoarece este concepută pentru a stabili doza mecanic, după cum se explică în pașii de mai jos.</p> <p>Pregătirea seringii și stabilirea dozei trebuie efectuate parcurgând pașii următori. Pentru a elimina toate bulele de aer și excesul de medicament, apăsați lent tija pistonului (imaginea din stânga de mai jos) până când se oprește, adică atunci când ghidajul de pe tija pistonului ajunge la prinderea pentru degete (imaginea din dreapta de mai jos).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="272 1167 842 1659"> <p>Asigurați-vă că bulele de aer se află în partea de sus pentru a putea fi eliminate.</p>  </div> <div data-bbox="877 1167 1409 1659">  </div> </div>

8.	<p>Stabiliți doza</p> <p>Rotiți capătul tijei pistonului la 90 grade în sensul acelor de ceas sau în sens invers acelor de ceas până când ghidajul tijei pistonului se aliniază cu fantă. Puteți auzi un „clic”.</p> <p>Notă: acum dispozitivul este pregătit pentru administrare. Nu împingeți tija pistonului înainte de introducerea în ochi.</p> 
9.	<p>Administrați injecția</p> <p>Introduceți acul în locul injecției oculare. Injectați soluția împingând tija pistonului până când se oprește, adică până când ghidajul se află complet în fantă.</p> <p>Nu aplicați presiune suplimentară odată ce ghidajul se află în fantă. Este normal să vedeți o cantitate mică de soluție reziduală rămasă în seringă.</p> 
10.	<p>Seringa preumplută este numai pentru o singură doză și o singură utilizare. După injecție aruncați seringă utilizată într-un recipient pentru obiecte ascuțite.</p>

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.