

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg afliberceptu*.

Jedna ampułkostrzykawka zawiera ekstrahowalną objętość wynoszącą co najmniej 0,09 ml, co odpowiada co najmniej 3,6 mg afliberceptu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 0,05 ml, zawierającej 2 mg afliberceptu, u dorosłych pacjentów lub pojedynczej dawki o objętości 0,01 ml, zawierającej 0,4 mg afliberceptu, u wcześniaków.

*Białko fuzyjne składające się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanych w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,3 mg polisorbatu 20 (E 432).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, izoosmotyczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Eylea jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. *Age-related Macular Degeneration*, AMD) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (gałęzi BRVO, ang. *Branch Retinal Vein Occlusion* lub żyły środkowej CRVO, ang. *Central Retinal Vein Occlusion*); (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (ang. *Choroidal Neovascularisation*, CNV) wtórną do krótkowzroczności (CNV wtórna do krótkowzroczności) (patrz punkt 5.1).

Produkt Eylea jest wskazany do stosowania u wcześniaków w celu leczenia:

- retinopatii wcześniaków (ang. *retinopathy of prematurity*, ROP) w strefie I (stadium 1+, 2+, 3 lub 3+), w strefie II (stadium 2+ lub 3+) lub agresywnej tylnej postaci ROP (ang. *aggressive posterior ROP*, AP-ROP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Eylea jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego.

Produkt Eylea musi być podawany wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

Dawkowanie

Wysiękowa postać AMD

Zalecana dawka produktu Eylea wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Następnie odstęp pomiędzy dawkami wydłuża się do dwóch miesięcy.

Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według zasady dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie, na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych.

W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.

Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć.

Nie przeprowadzono badań dotyczących odstępów czasu między wstrzyknięciami dłuższych niż cztery miesiące lub krótszych niż 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Obrzęk plamki wtórny do niedrożności naczyń żylnych siatkówki RVO (gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO)

Zalecana dawka produktu Eylea wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Po pierwszej iniekcji, kolejne iniekcje podawane są co miesiąc. Odstęp pomiędzy dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, produkt Eylea należy odstawić.

Wstrzyknięcia co miesiąc kontynuuje się do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i/lub ustąpienia wszystkich objawów aktywności procesu chorobowego. Może być potrzebne wykonanie trzech lub więcej kolejnych, comiesięcznych iniekcji.

Leczenie można wówczas kontynuować według schematu „treat-and-extend” stopniowo wydłużając odstępy między kolejnymi dawkami, przy utrzymującej się odpowiedzi w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych; brak jest jednak wystarczających danych do określenia długości tych odstępów. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.

Harmonogram wizyt kontrolnych i iniekcyjnych powinien być określony przez lekarza prowadzącego na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta.

Monitorowanie aktywności choroby może obejmować badania przeprowadzone przez lekarza, testy czynnościowe lub badania obrazowe (np. optyczną koherentną tomografię lub angiografię fluoresceinową).

Cukrzycowy obrzęk plamki

Zalecana dawka produktu Eylea wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych

dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące.

W oparciu o ocenę parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych dokonaną przez lekarza, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub podlegać indywidualizacji, na przykład stosując schemat dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami zwiększa się zazwyczaj o 2 tygodnie, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące odstępów pomiędzy dawkami dłuższych niż 4 miesiące. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami. Nie badano odstępów pomiędzy dawkami krótszych niż 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego.

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, produkt Eylea należy odstawić.

Neowaskularyzacja naczyńówkowa wtórna do krótkowzroczności

Zalecana dawka produktu Eylea obejmuje pojedyncze wstrzyknięcie do ciała szklistego i wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Jeśli parametry wzrokowe i/lub anatomiczne wskazują na utrzymywanie się choroby, można podać dodatkowe dawki. Nawroty należy traktować jako nowy przejaw choroby.

Harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego.

Odstęp pomiędzy dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.

Retinopatia wcześniaków (ROP)

Zalecana dawka produktu Eylea wynosi 0,4 mg afliberceptu, podawana w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego, co odpowiada 0,01 ml.

Leczenie ROP rozpoczyna się od pojedynczego wstrzyknięcia do każdego oka i może ono być podawane tego samego dnia do obu oczu. Łącznie do każdego oka można podać do 2 wstrzyknięć leku w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w przypadku wystąpienia oznak czynnej choroby. Odstęp między wstrzyknięciem 2 dawek do tego samego oka powinien wynosić przynajmniej 4 tygodnie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań z zastosowaniem produktu Eylea u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek.

Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki produktu Eylea w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak specjalnych wymagań. Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu Eylea u pacjentów z DME w wieku powyżej 75 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eylea u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż retinopatia wcześniaków (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu Eylea u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: wysiękowa postać AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórna do krótkowzroczności.

Sposób podawania

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego, zgodnie z medycznymi standardami i obowiązującymi wytycznymi. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość, m.in. stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania (np. powidon jodowany na skórę w okolicy oka, powieki i powierzchnię gałki ocznej). Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk oraz użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub odpowiednika).

Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklistego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może polegać na kontroli ukrwienia tarczy nerwu wzrokowego lub mierzeniu ciśnienia śródgałkowego. W razie potrzeby powinien być dostępny sterylny sprzęt do paracentezy.

Po zabiegu wstrzyknięcia do ciała szklistego należy poinstruować dorosłych pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie).

Pacjenci z ROP powinni być obserwowani przez fachowy personel medyczny pod kątem wszelkich objawów sugerujących zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. zaczerwienienie/podrażnienie oka, wydzielina z oka, obrzęk powiek, światłowstręt).

Należy poinstruować rodziców i opiekunów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej.

Każdą ampułkostrzykawkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. Pobieranie wielu dawek z ampułkostrzykawki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia.

Dorośli

Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu do wstrzykiwań). Ekstrahowalna objętość strzykawki to ilość, która może zostać podana ze strzykawki, ale nie należy jej podawać w całości. Dla produktu Eylea w ampułkostrzykawce, ekstrahowalna objętość wynosi co najmniej 0,09 ml. **Nadmiar objętości musi zostać usunięty przed iniekcją zalecanej dawki** (patrz punkt 6.6).

Podanie całej objętości ampułkostrzykawki może doprowadzić do przedawkowania. Aby usunąć pęcherzyki powietrza razem z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłok tak, **aby podstawa kopulastego tłoka (nie szczyt kopułki) zrównała się z linią dawkowania na strzykawce** (co odpowiada 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu) (patrz punkty 4.9 oraz 6.6).

Iglę iniekcyjną należy wprowadzić do jamy ciała szklistego 3,5-4,0 mm za rąbką rogówki, unikając południka poziomego i kierując się w stronę środka gałki ocznej. Następnie podaje się objętość iniekcji 0,05 ml. Kolejne wstrzyknięcie należy podawać w inne miejsca twardówki.

Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu.

Dzieci i młodzież

W leczeniu wcześniaków należy stosować pediatryczne urządzenie dozujące PICLEO w połączeniu z ampułkostrzykawką do podawania pojedynczej dawki 0,4 mg afliberceptu (co odpowiada 0,01 ml roztworu do wstrzykiwań) (patrz punkt 6.6).

Iglę iniekcyjną należy wprowadzić do oka 1,0-2,0 mm od rąbka rogówki z igłą skierowaną w kierunku nerwu wzrokowego.

Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne lub podejrzané zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy.

Czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklanego

Wstrzyknięcia do ciała szklanego, w tym wstrzyknięcia produktu Eylea, miały związek z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, stanu zapalnego wewnątrz oka, przedarcia siatkówki, przedarcia siatkówki oraz jatrogennej zaćmy urazowej (patrz punkt 4.8).

Podczas podawania produktu Eylea należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Ponadto, należy monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia ewentualnego zakażenia. Dorosłych pacjentów należy poinstruować o konieczności niezwłocznego zgłaszania jakichkolwiek objawów, które mogłyby sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej lub którekolwiek z innych zdarzeń wymienionych powyżej.

Pacjenci z ROP powinni być obserwowani przez fachowy personel medyczny pod kątem wszelkich objawów sugerujących zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. zaczerwienienie/podrażnienie oka, wydzielina z oka, obrzęk powiek, światłowstręt).

Należy poinstruować rodziców i opiekunów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej.

Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu) dla dorosłych pacjentów. Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem (patrz punkty 4.2 oraz 6.6).

Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 0,4 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,01 ml) dla wcześniaków (patrz punkt 6.6). Ampułkostrzykawkę należy stosować w połączeniu z pediatrycznym urządzeniem dozującym PICLEO, aby uniknąć podania większej niż zalecana objętości, co mogłoby spowodować wzrost ciśnienia śródgałkowego (patrz punkty 4.9 i 6.6).

Obserwowano wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego, w tym także produktu Eylea (patrz punkt 4.8). Należy zastosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać produktu Eylea, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg). We wszystkich przypadkach należy w odpowiedni sposób monitorować zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego i w razie potrzeby zastosować odpowiednie postępowanie.

Immunogenność

Ponieważ Eylea jest produktem białkowym, może wywoływać odczyny immunologiczne (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego, tzn. ból, światłowstręt lub zaczerwienienie, gdyż mogą to być objawy świadczące o nadwrażliwości.

Działania ogólnoustrojowe

Po wstrzyknięciu doszklanym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane, m.in. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; istnieje teoretyczne ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Eylea w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV wtórną do krótkowzrostu, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu, przemijający napad niedokrwienności mózgu lub zawał mięśnia sercowego. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w okresie stosowania tego produktu leczniczego.

Inne

Podobnie jak w przypadku leczenia doszkliskowego AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności innymi preparatami anti-VEGF, w przypadku stosowania produktu Eylea znajdują zastosowanie następujące informacje:

- Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu na poziomie ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.1). Jeśli jednocześnie wykonywane jest leczenie obu oczu, może to spowodować zwiększone narażenie ogólnoustrojowe, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.
- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi anti-VEGF (czynniki wzrostu śródbłónka naczyń). Brak danych na temat jednoczesnego stosowania produktu Eylea z innymi produktami leczniczymi anti-VEGF (ogólnoustrojowego lub miejscowego – do oka).
- Do czynników ryzyka mogących prowadzić do przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu lekami anti-VEGF wysiękowej postaci AMD należy rozległe i (lub) daleko posunięte odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie produktem Eylea, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.
- Należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami płamki w stadium 3 lub 4.
- W razie pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznowiać leczenia do całkowitego wygojenia się pęknięcia.
- Podawanie leku należy wstrzymać i nie wznowiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:
 - pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
 - wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- Podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach śródgałkowych.
- Produktu Eylea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu doszkliskowym afliberceptu (patrz punkt 4.6).
- Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z niedokrwiennym CRVO i BRVO. Leczenie nie jest zalecane u pacjentów, u których występują kliniczne objawy nieodwracalnej utraty wzroku spowodowanej niedokrwienną postacią CRVO/BRVO.

Dzieci i młodzież

Ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione dla dorosłych dotyczą również wcześniaków z ROP. Nie określono długoterminowego profilu bezpieczeństwa stosowania u wcześniaków.

Populacje pacjentów, u których uzyskano ograniczone dane

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu cukrzycy typu I oraz u chorych na cukrzycę z odsetkiem HbA1c przekraczającym 12% bądź z proliferacyjną retinopatią cukrzycową.

Produktu leczniczego Eylea nie badano u pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi ani u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki czy obecność otworu płamki. Nie ma także doświadczenia ze stosowaniem produktu Eylea w leczeniu chorych na cukrzycę z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Opisane powyżej braki informacji powinny być brane pod uwagę przez lekarza podczas stosowania produktu Eylea u tych pacjentów.

W odniesieniu do CNV wtórnej do krótkowzroczności brak jest doświadczeń ze stosowaniem produktu Eylea w leczeniu pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego, pacjentów, których wcześniej

poddano leczeniu CNV wtórnej do krótkowzroczności, oraz pacjentów ze zmianami pozapłamkowymi.

Ważne informacje o niektórych składnikach

Produkt leczniczy zawiera:

- mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”

- 0,003 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,01 ml lub 0,015 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie badano wspomagającego zastosowania terapii fotodynamicznej (ang. *photodynamic therapy*, PDT) z użyciem werteporfiny i produktu Eylea, nie ustalono więc profilu bezpieczeństwa takiego leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu doszkliskowym afliberceptu (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania afliberceptu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3).

Mimo że ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu śródgałkowym jest bardzo niska, nie należy stosować produktu Eylea w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane dotyczące ludzi, aflibercept może nieznacznie przenikać do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Aflibercept jest dużą cząsteczką białka i oczekuje się, że ilość leku wchłoniętego przez niemowlę będzie minimalna. Wpływ afliberceptu na noworodka/niemowlę karmione piersią jest nieznany.

Jako środek ostrożności nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu Eylea.

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach z wysoką ekspozycją ogólnoustrojową wskazują, że aflibercept może upośledzać płodność zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (patrz punkt 5.3). Takich efektów nie spodziewa się po podaniu śródgałkowym, ze względu na bardzo niską ekspozycję ogólnoustrojową.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wstrzyknięcie produktu Eylea wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów mogą wystąpić przejściowe zaburzenia widzenia związane z zabiegiem wstrzyknięcia lub badaniem oczu. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu odzyskania prawidłowych funkcji wzrokowych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ośmiu badaniach III fazy populację objętą oceną bezpieczeństwa stanowiło łącznie 3102 pacjentów. Wśród nich, 2501 było leczonych dawką zalecaną wynoszącą 2 mg.

Ciężkie oczne działania niepożądane w badanym oku, związane z procedurą wstrzyknięcia, występowały z częstością mniejszą niż 1 na 1900 wstrzyknięć doszklistkowych produktu Eylea i obejmowały one: ślepotę, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, zaćmę urazową, zaćmę, krwotok do ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego oraz wzrost ciśnienia śródgałkowego (patrz punkt 4.4).

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u co najmniej 5% pacjentów leczonych produktem Eylea) obejmowały: krwotok spojówkowy (25%), krwotok siatkówkowy (11%), zmniejszoną ostrość widzenia (11%), ból oka (10%), zaćmę (8%), wzrost ciśnienia śródgałkowego (8%), odłączenie ciała szklistego (7%) i męty w ciele szklistym (7%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione poniżej obejmują wszystkie działania niepożądane z ośmiu badań III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności z potencjalną możliwością związku przyczynowego z zabiegiem wstrzyknięcia leku lub produktem leczniczym.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych.

Tabela 1: Wszystkie pojawiające się w trakcie leczenia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów w badaniach III fazy (połączone w jedną pulę dane z poszczególnych badań III fazy dla następujących wskazań: wysiękowego AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności) lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość***
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zmniejszona ostrość widzenia, krwotok siatkówkowy, krwotok spojówkowy, ból oka

	Często	Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki*, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwyrodnienie siatkówki, krwotok do ciała szklanego, zaćma, zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, nadżerka rogówki, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklanym, odłączenie ciała szklanego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oku, zwiększone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, punktowate zapalenie rogówki, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej
	Niezbyt często	Zapalenie wnętrza gałki ocznej**, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zmętnienia soczewki, ubytek nabłonka rogówki, podrażnienie w miejscu iniekcji, nieprzyjemne uczucie w oku, podrażnienie powieki, rozbłyski w komorze przedniej, obrzęk rogówki
	Rzadko	Ślepota, zaćma urazowa, zapalenie ciała szklanego, ropostek, zapalenie naczyń siatkówki
	Nieznana	Zapalenie twardówki****, okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki****

* Schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wysiękową postacią AMD. Obserwowane jedynie w badaniach dotyczących wysiękowej postaci AMD.

** Zapalenie wnętrza gałki ocznej z dodatnimi i ujemnymi posiewami

*** W okresie po wprowadzeniu do obrotu, raporty dotyczące nadwrażliwości w tym wysypka, świąd, pokrzywka oraz pojedyncze przypadki ciężkich reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych.

**** Na podstawie raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach III fazy w wysiękowej postaci AMD zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwotoku spojówkowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Zwiększona częstość występowania była porównywalna u pacjentów leczonych ranibizumabem i produktem Eylea.

Tętniczne powikłania zakrzepowo-zatorowe (ang. *Arterial Thromboembolic Events*, ATEs) są działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z ogólnoustrojową inhibicją VEGF. Po doszkliskowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru mózgu i zawału serca.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Eylea, z udziałem pacjentów z AMD, DME, RVO, CNV wtórną do krótkowzroczności oraz ROP obserwowano niską częstotliwość występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i nie wykazano znaczących różnic między grupami poddanymi leczeniu afliberceptem a grupami kontrolnymi.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności produktu Eylea.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu Eylea w leczeniu ROP oceniano w 6-miesięcznym badaniu fazy III, do którego włączono 75 wcześniaków leczonych afliberceptem w dawce 0,4 mg w punkcie początkowym. Nie określono długoterminowego profilu bezpieczeństwa stosowania u wcześniaków.

Działania niepożądane zgłaszane u więcej niż jednego pacjenta leczonego afliberceptem w dawce 0,4 mg to odwarstwienie siatkówki, krwotok w obrębie siatkówki, krwotok spojówkowy, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, wzrost ciśnienia śródgałkowego i obrzęk powiek.

Działania niepożądane określone dla wskazań dla dorosłych są uważane za mogące wystąpić u wcześniaków z ROP, chociaż nie wszystkie były obserwowane w badaniu fazy III.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 4 mg w odstępach miesięcznych, miały również miejsce pojedyncze przypadki przedawkowania w dawce 8 mg.

Przedawkowanie zwiększoną objętością wstrzyknięcia może zwiększyć ciśnienie śródgałkowe. Dlatego też w razie przedawkowania należy monitorować ciśnienie śródgałkowe, a jeżeli lekarz prowadzący uzna to za niezbędne, należy rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 6.6).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne / Środki antyneowaskularyzacyjne
kod ATC: S01LA05.

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1.

Aflibercept jest produkowany w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF.

Mechanizm działania

Czynnik wzrostu śródbłónki naczyniowej-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłónki. VEGF działa za pośrednictwem dwóch receptorów kinaz tyrozynowych, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłónki. PlGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PlGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.

Działanie farmakodynamiczne

Wysiękowa postać AMD

Wysiękowa postać AMD charakteryzuje się patologiczną neowaskularyzacją naczyń siatkówki (ang. *Choroidal Neovascularisation*, CNV). Wyciek krwi i płynu z CNV może spowodować pogrubienie lub obrzęk siatkówki i (lub) krwawienie podsiatkówkowe lub wewnątrzsiatkówkowe, co prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku.

U pacjentów leczonych produktem Eylea (jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez trzy kolejne miesiące, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące), grubość centralnej części siatkówki [ang. *Central Retinal Thickness*, CRT] uległa zmniejszeniu niedługo po rozpoczęciu leczenia, a średni rozmiar CNV zmniejszył się. Podobne wyniki obserwowano podczas comiesięcznego leczenia ranibizumabem w dawce 0,5 mg.

W badaniu VIEW1, przy pomocy optycznej koherentnej tomografii (ang. *Optical Coherence Tomography*, OCT), odnotowano średnie zmniejszenie CRT (-130 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące produkt Eylea 2 mg i -129 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab 0,5 mg, pomiarów dokonano w tygodniu 52). Również w 52. tygodniu badania VIEW2 odnotowano średnie zmniejszenie CRT przy pomocy OCT (-149 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące produkt Eylea 2 mg i -139 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab w dawce 0,5 mg). Zmniejszenie wielkości CNV i zmniejszenie CRT na ogół utrzymywały się w drugim roku badań.

Badanie ALTAIR przeprowadzono wśród japońskich pacjentów z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, wykazując podobne wyniki do uzyskanych w badaniach VIEW, stosując 3 początkowe, comiesięczne iniekcje produktu Eylea 2 mg, następnie jedno wstrzyknięcie po kolejnych 2 miesiącach, a potem kontynuowano leczenie stosując schemat dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami były zmienne (dostosowanie odstępów o 2 lub o 4 tygodnie), do maksymalnie 16 tygodni, według wcześniej określonych kryteriów. W 52. tygodniu odnotowano średnie zmniejszenie centralnej grubości siatkówki (CRT) w OCT o -134,4 i -126,1 mikrometrów odpowiednio dla grupy z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie i grupy z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie. Odsetek pacjentów bez obecności płynu w OCT w 52. tygodniu wynosił odpowiednio 68,3% i 69,1% w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie. Zmniejszenie CRT na ogół utrzymywało się w obu ramionach leczenia w drugim roku badania ALTAIR.

Badanie ARIES zaprojektowano w celu oceny równoważności schematu dawkowania „treat-and-extend” produktu Eylea 2 mg, rozpoczętego bezpośrednio po podaniu 3 początkowych, comiesięcznych iniekcji i jednego dodatkowego wstrzyknięcia po 2 miesiącach, w porównaniu ze schematem dawkowania „treat-and-extend” rozpoczętym po pierwszym roku leczenia. W przypadku pacjentów wymagających częstszego dawkowania niż co 8 tygodni, przynajmniej raz w trakcie badania, CRT pozostawało wyższe, ale średnia redukcja CRT od oceny wyjściowej do 104. tygodnia wynosiła -160,4 mikrometrów, podobnie jak w przypadku pacjentów leczonych w odstępach co 8 tygodni lub rzadziej.

Obrzęk plamki wtórny do CRVO i BRVO

W przebiegu CRVO i BRVO dochodzi do niedokrwienia siatkówki, które daje sygnał do uwalniania VEGF, co z kolei destabilizuje połączenia zamykające i sprzyja proliferacji komórek śródbłonna. Zwiększenie ekspresji VEGF wiąże się z uszkodzeniem bariery krew-siatkówka, zwiększoną przepuszczalnością naczyń, obrzękiem siatkówki i powikłaniami związanymi z neowaskularyzacją.

U pacjentów leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg, którzy otrzymali 6 comiesięcznych wstrzyknięć wystąpiła stała, szybka i wyraźna odpowiedź w zakresie parametrów morfologicznych (mierzona poprawą średniej CRT). W tygodniu 24. redukcja CRT była statystycznie większa w

porównaniu z grupami kontrolnymi we wszystkich trzech badaniach (COPERNICUS w CRVO: -457 w porównaniu z -145 mikrometrami; GALILEO w CRVO: -449 w porównaniu z -169 mikrometrami; VIBRANT w BRVO: -280 w porównaniu z -128 mikrometrami).

Odnotowany spadek wyjściowej CRT utrzymywał się do zakończenia każdego badania – tzn. do tygodnia 100. w badaniu COPERNICUS, do tygodnia 76. w badaniu GALILEO i do tygodnia 52. w badaniu VIBRANT.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Cukrzycowy obrzęk plamki jest konsekwencją retinopatii cukrzycowej i charakteryzuje się wzrostem przepuszczalności naczyń i uszkodzeniem naczyń włosowatych siatkówki, co może prowadzić do pogorszenia ostrości widzenia.

U pacjentów leczonych produktem Eylea, z których większość była sklasyfikowana jako pacjenci z cukrzycą typu II, obserwowano szybką i utrzymującą się odpowiedź w zakresie parametrów morfologicznych (CRT, poziom DRSS).

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} stwierdzono statystycznie istotny wyższy średni spadek wartości wyjściowej CRT w 52. tygodniu badania u pacjentów leczonych produktem Eylea w porównaniu do grupy kontrolnej poddawanej laseroterapii: odpowiednio o -192,4 i -183,1 mikrometra w grupach leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz o -66,2 i -73,3 mikrometra w grupach kontrolnych. W 100. tygodniu spadek utrzymywał się nadal i wynosił w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} odpowiednio -195,8 i -191,1 mikrometra w grupach leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz -85,7 i -83,9 mikrometra w grupach kontrolnych.

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} oceniano w sposób wstępnie określony ≥ 2 -stopniową poprawę w skali DRSS. Wskaźnik DRSS był ocenialny u 73,7% pacjentów w badaniu VIVID^{DME} i u 98,3% pacjentów w badaniu VISTA^{DME}. W 52. tygodniu badania odpowiednio u 27,7% i 29,1% w grupach leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz u 7,5% i 14,3% w grupach kontrolnych wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa DRSS. W 100. tygodniu odpowiednie odsetki wynosiły 32,6% i 37,1% w grupach leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz 8,2% i 15,6% w grupach kontrolnych.

W badaniu VIOLET porównywano trzy różne schematy dawkowania produktu leczniczego Eylea w dawce 2 mg w leczeniu DME, po co najmniej jednym roku leczenia ze stałymi odstępami między dawkami, w którym to roku leczenie rozpoczynano od pięciu kolejnych comiesięcznych dawek, a następnie podawano lek co 2 miesiące. W 52. tygodniu i 100. tygodniu badania, tj. w drugim i trzecim roku leczenia, średnie zmiany CRT były klinicznie podobne w grupach leczonych według schematów: „treat-and-extend” (2T&E), w zależności od potrzeby (*pro re nata*) (2PRN) oraz leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni (2Q8) i wynosiły odpowiednio -2,1, 2,2 i -18,8 mikrometra w 52. tygodniu oraz 2,3, -13,9 i -15,5 mikrometra w 100. tygodniu.

Neowaskularyzacja naczyńiówkowa wtórna do krótkowzroczności

Neowaskularyzacja naczyńiówkowa (CNV) wtórna do krótkowzroczności jest częstą przyczyną utraty wzroku u osób dorosłych z patologiczną krótkowzrocznością. Choroba rozwija się w drodze mechanizmu gojenia się ran w następstwie pęknięć błony Brucha i stanowi najbardziej zagrażający wzrokowi mechanizm w przebiegu patologicznej krótkowzroczności.

U pacjentów leczonych produktem Eylea w badaniu MYRROR (jedno wstrzyknięcie podano na początku leczenia, a dodatkowe wstrzyknięcia podano w przypadku utrzymywania się choroby lub nawrotu), wartość CRT spadła krótko po rozpoczęciu leczenia, na korzyść produktu Eylea w 24. tygodniu (odpowiednio -79 i -4 mikrometry w grupie leczonej produktem Eylea w dawce 2 mg oraz w grupie kontrolnej) i utrzymywała się do 48. tygodnia. Dodatkowo średni rozmiar zmian CNV uległ zmniejszeniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wysiękowa postać AMD

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Eylea oceniano u pacjentów z wysiękową postacią AMD w dwóch podwójnie maskowanych, randomizowanych badaniach wieloośrodkowych z aktywną kontrolą (VIEW1 i VIEW2), w których łącznie 2 412 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (1817 leczonych produktem Eylea). Wiek pacjentów wynosił od 49 do 99 lat (średnio 76 lat). W tych badaniach klinicznych około 89% (1616/1817) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub starszych, a około 63% (1139/1817) było w wieku 75 lat lub starszych. W każdym badaniu pacjentów w stosunku 1:1:1:1 losowo przydzielono do 1 z 4 następujących schematów dawkowania:

- 1) produkt Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych (Eylea 2Q8);
- 2) produkt Eylea w dawce 2 mg co 4 tygodnie (Eylea 2Q4);
- 3) produkt Eylea w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (Eylea 0,5Q4); oraz
- 4) ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (ranibizumab 0,5Q4).

W drugim roku badań pacjenci nadal otrzymywali tę samą dawkę, do której zostali początkowo zrandomizowani, ale według zmodyfikowanego schematu dawkowania, kierującego się oceną wpływu na widzenie oraz efektów anatomicznych, ze zdefiniowanym przez protokół maksymalnym odstępem dawkowania wynoszącym 12 tygodni.

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów leczonych zgodnie z protokołem (ang. *Per Protocol Set*), u których utrzymano widzenie tj. utrata mniej niż 15 liter w badaniu ostrości wzroku w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W 52. tygodniu badania VIEW1, 95,1% pacjentów w grupie Eylea 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4.

W 52. tygodniu badania VIEW2, 95,6% pacjentów w grupie Eylea 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4. W obu badaniach leczenie produktem Eylea okazało się nie gorsze i klinicznie równoważne w porównaniu do grupy ranibizumab 0,5Q4.

Szczegółowe wyniki połączonej analizy obu badań są przedstawione w tabeli 2 i na rycinie 1 poniżej.

Tabela 2: Wyniki w zakresie skuteczności w 52. tygodniu (pierwotna analiza) i w 96. tygodniu; połączone dane z badań VIEW1 i VIEW2^{B)}

Kryterium skuteczności	Eylea 2Q8 ^{E)} (produkt Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie) (N = 595)	
	52 tydzień	96 tydzień	52 tydzień	96 tydzień
Średnia liczba wstrzyknień od punktu wyjściowego	7,6	11,2	12,3	16,5
Średnia liczba iniekcji od 52 do 96 tygodnia		4,2		4,7
Odsetek pacjentów z utratą < 15 liter względem wartości początkowej (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Różnica ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Średnia zmiana BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS ^{A)} względem wartości początkowej	8,40	7,62	8,74	7,89
Różnica na podstawie średniej zmiany LS ^{A)} (liczba liter ETDRS) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem punktu wyjściowego	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Różnica ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA

PPS: Per Protocol Set (wg protokołu)

^{B)} Wszystkie analizy zostały wykonane na pełnym zbiorze danych (ang. Full Analysis Set, FAS), metodą przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. Last Observation Carried Forward, LOCF) z wyjątkiem odsetka pacjentów z zachowaną ostrością wzroku w 52 tygodniu, która jest wykonana na zbiorze wg protokołu

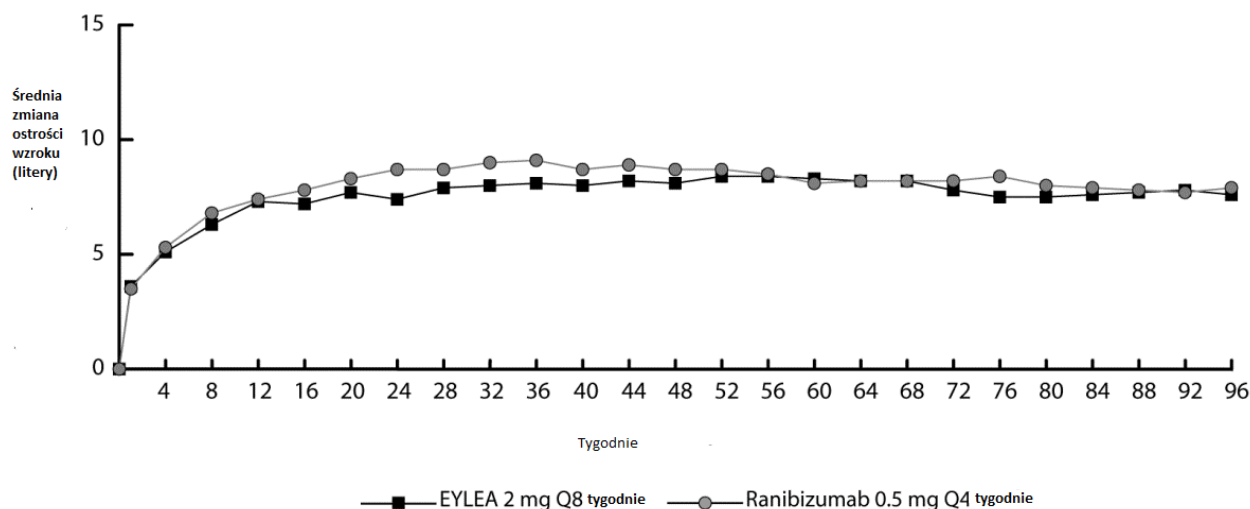
^{C)} Różnica jest wartością w grupie leku Eylea minus wartość w grupie ranibizumabu. Wartość dodatnia oznacza przewagę leku Eylea.

^{D)} Przedział ufności (ang. Confidence interval, CI) obliczony poprzez aproksymację do krzywej normalnej.

^{E)} Po rozpoczęciu leczenia trzema dawkami podawanymi co miesiąc.

^{F)} Przedział ufności leżący całkowicie powyżej progu -10% oznacza równoważność leku Eylea względem ranibizumabu.

Rycina 1. Średnia zmiana ostrości wzroku
względem wartości początkowej do 96. tygodnia na podstawie
połączonych danych pochodzących z badań VIEW1 i VIEW2



W połączonej analizie danych z VIEW1 i VIEW2 produkt Eylea wykazał znamienne klinicznie zmiany względem wartości początkowej we wstępnie określonym drugorzędowym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności na podstawie kwestionariusza funkcji wzroku National Eye Institute (ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25), bez klinicznie istotnych różnic w porównaniu z ranibizumabem. Wielkość tych zmian była podobna do zmian obserwowanych w publikacjach, które odpowiadały uzyskaniu 15 liter w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA).

W drugim roku badań skuteczność zazwyczaj utrzymywała się do ostatniej oceny w tygodniu 96. i 2–4% pacjentów wymagało wszystkich wstrzyknięć wykonywanych co miesiąc, a jedna trzecia pacjentów wymagała co najmniej jednego wstrzyknięcia z odstępem pomiędzy dawkami wynoszącym tylko jeden miesiąc.

Spadek średniej powierzchni CNV był widoczny we wszystkich grupach dawkowania w obu badaniach.

Wyniki skuteczności we wszystkich ocenianych podgrupach (np. wiek, płeć, pochodzenie etniczne, wyjściowa ostrość wzroku, rodzaj zmiany, rozległość zmiany) w każdym badaniu oraz w połączonej analizie były zgodne z wynikami uzyskanymi w ogólnej populacji.

ALTAIR było 96-tygodniowym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem z udziałem 247 pacjentów japońskich z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, zaprojektowanym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Eylea stosowanego w schemacie dawkowania „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami według dwóch różnych schematów (o 2 i o 4 tygodnie).

Wszyscy pacjenci otrzymywali comiesięczne dawki produktu Eylea 2 mg przez 3 miesiące, a następnie jedno wstrzyknięcie po kolejnych 2 miesiącach. W tygodniu 16 pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup leczonych: 1) Eylea w schemacie „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie oraz 2) Eylea w schemacie „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie. Decyzję o wydłużeniu lub skróceniu odstępu między kolejnymi dawkami podejmowano na podstawie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych zdefiniowanych w protokole, przy czym maksymalny odstęp między dawkami wynosił 16 tygodni w przypadku obu grup.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była średnia zmiana BCVA

między oceną wyjściową i tygodniem 52. Drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek pacjentów z utratą ≤ 15 liter oraz odsetek pacjentów z poprawą BCVA o co najmniej 15 liter pomiędzy oceną wyjściową a tygodniem 52.

W tygodniu 52 pacjenci w grupie leczonej schematem „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie zyskali średnio 9,0 liter w stosunku do oceny wyjściowej w porównaniu z 8,4 litery u osób w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie [różnica w liczbie liter obliczona metodą najmniejszych kwadratów [LS] (95% CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. Odsetek pacjentów z utratą ≤ 15 liter w obu grupach leczonych był podobny (96,7% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 95,9% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie). Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 15 liter w tygodniu 52 wynosił 32,5% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 30,9% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Odsetek pacjentów, u których wydłużono odstęp między dawkami do 12 tygodni lub dłużej wynosił 42,3% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 49,6% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Ponadto w grupie, w której modyfikowano odstępy między dawkami o 4 tygodnie, u 40,7% pacjentów odstęp wydłużono do 16 tygodni. Podczas ostatniej wizyty do 52 tygodnia, u 56,8% i 57,8% pacjentów - odpowiednio - w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie zaplanowano termin kolejnego wstrzyknięcia po okresie 12 tygodni lub dłuższym.

W drugim roku badania skuteczność na ogół utrzymywała się aż do ostatniej oceny w 96. tygodniu włącznie: pacjenci w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie zyskali średnio 7,6 liter w stosunku do oceny wyjściowej, a pacjenci w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie 6,1 litery. Odsetek pacjentów, u których wydłużono odstęp między dawkami do 12 tygodni lub dłużej wynosił 56,9% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 60,2% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Podczas ostatniej wizyty przed 96. tygodniem, u 64,9% i 61,2% pacjentów - odpowiednio - w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie zaplanowano termin kolejnego wstrzyknięcia po okresie 12 tygodni lub dłuższym. W drugim roku leczenia zarówno pacjenci w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie otrzymali średnio odpowiednio 3,6 i 3,7 wstrzyknięć. W ciągu 2 lat leczenia pacjenci otrzymali średnio 10,4 wstrzyknięć.

Profil bezpieczeństwa dotyczący gałki ocznej i profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego były podobne do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego w głównych badaniach VIEW1 i VIEW2.

ARIES było 104-tygodniowym, wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniem z udziałem 269 pacjentów z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, zaprojektowanym w celu oceny równoważności pod względem skuteczności, jak również bezpieczeństwa schematu dawkowania „treat-and-extend” rozpoczynanego po podaniu 3 kolejnych, dawek comiesięcznych, a następnie jednego dodatkowego wstrzyknięcia po 2 miesiącach, w porównaniu ze schematem dawkowania „treat-and-extend” rozpoczynanym po pierwszym roku leczenia.

W badaniu ARIES oceniano również odsetek pacjentów, którzy wymagali częstszego leczenia niż co 8 tygodni, w zależności od decyzji badacza. Spośród 269 pacjentów, 62 pacjentów otrzymało częstsze dawkowanie przynajmniej raz w trakcie trwania badania. Tacy pacjenci kontynuowali udział w badaniu i otrzymywali leczenie według najlepszej oceny klinicznej badacza, ale nie częściej niż co 4 tygodnie, a po tym czasie możliwe było ponowne wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami. Średni odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami leku po podjęciu decyzji o zastosowaniu częstszego leczenia wynosił 6,1 tygodnia. W 104. tygodniu wartość BCVA była niższa u pacjentów wymagających intensywniejszego leczenia przynajmniej raz w czasie trwania badania, w porównaniu z pacjentami, którzy tego nie wymagali, a średnia zmiana BCVA od oceny wyjściowej do zakończenia badania wynosiła $+2,3 \pm 15,6$ liter. Wśród pacjentów, którzy otrzymali częstsze leczenie, u 85,5% ostrość wzroku została utrzymana, tzn. nastąpiła utrata mniej niż 15 liter, a u 19,4% nastąpiła poprawa o 15 liter lub więcej. Profil bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących leczenie częściej niż co 8 tygodni był porównywalny z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa w badaniach VIEW 1 i VIEW 2.

Obrzęk plamki wtórny do CRVO

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Eylea u pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do CRVO poddano ocenie w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie maskowanych badaniach kontrolowanych pozorowanym podawaniem produktu (COPERNICUS i GALILEO), w których łącznie 358 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (217 leczonych produktem Eylea). Wiek pacjentów wynosił od 22 do 89 lat (średnio 64 lata). W badaniach dotyczących CRVO około 52% (112/217) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub starszych, a około 18% (38/217) było w wieku 75 lat lub starszych. W obu badaniach pacjentów losowo przydzielono w proporcji 3:2 do grupy otrzymującej 2 mg produktu Eylea podawanego co 4 tygodnie (2Q4) lub do grupy kontrolnej otrzymującej pozorowane iniekcje co 4 tygodnie, w sumie 6 iniekcji.

Po podaniu 6 kolejnych comiesięcznych iniekcji pacjenci otrzymywali leczenie tylko wtedy, gdy spełniali określone wcześniej kryteria leczenia, z wyjątkiem pacjentów z grupy kontrolnej w badaniu GALILEO, którzy nadal otrzymywali terapię pozorowaną (kontrola kontroli) aż do 52. tygodnia. Począwszy od tego punktu czasowego, wszyscy pacjenci byli leczeni, jeśli spełniali określone wcześniej kryteria.

W obu badaniach głównym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów, którzy w 24. tygodniu uzyskali co najmniej 15 liter w BCVA w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Drugorzędową zmienną skuteczności była zmiana ostrości wzroku w 24. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W obu badaniach różnica pomiędzy badanymi grupami była statystycznie istotna i wskazywała na przewagę produktu Eylea. Maksymalna poprawa ostrości wzroku została osiągnięta w 3. miesiącu leczenia z późniejszą stabilizacją osiągniętej ostrości wzroku i CRT, aż do 6. miesiąca. Ta statystycznie istotna różnica utrzymywała się przez 52 tygodnie.

Szczegółowe wyniki analizy obu badań przedstawiono w tabeli 3 i na rysunku 2 poniżej.

Tabela 3: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24, 52 i 76/100 (pełen zestaw analiz z LOCF^C) w badaniach COPERNICUS i GALILEO

Kryterium skuteczności	COPERNICUS						GALILEO					
	Tydzień 24		Tydzień 52		Tydzień 100		Tydzień 24		Tydzień 52		Tydzień 76	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrola (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontrola ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontrola ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrola (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontrola (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontrola ^{G)} (N = 68)
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Ważona różnica ^{A,B)} (95% CI)	44,8% (33,0; 56,6)		25,9% (11,8; 40,1)		26,7% (13,1; 40,3)		38,3% (24,4; 52,1)		27,9% (13,0; 42,7)		28,0% (13,3; 42,6)	
Wartość p	p < 0,0001		p = 0,0006		p=0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p=0,0004	
Średnia zmiana BCVA ^{C)} mierzona przy pomocy skali liter ETDRS ^{C)} w porównaniu z wartościami wyjściowymi (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Różnica średniej LS ^{A,C,D)} (95% CI)	21,7 (17,4; 26,0)		12,7 (7,7; 17,7)		11,8 (6,7; 17,0)		14,7 (10,8; 18,7)		13,2 (8,2; 18,2)		7,6 (2,1; 13,1)	
Wartość p	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p=0,0070	

^{A)} Różnica wynika z Eylea 2 mg Q4 minus kontrola.

^{B)} Różnicę i przedział ufności (CI) obliczono przy użyciu testu Cochрана-Mantela-Haenszela (CMH) dostosowanego do regionu (Ameryka w porównaniu z resztą świata w badaniu COPERNICUS i Europa w porównaniu z obszarem Azja/Pacyfik w badaniu GALILEO) i kategorii wartości wyjściowej BCVA ($>20/200$ i $\leq 20/200$).

^{C)} BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best-corrected visual acuity*)

ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

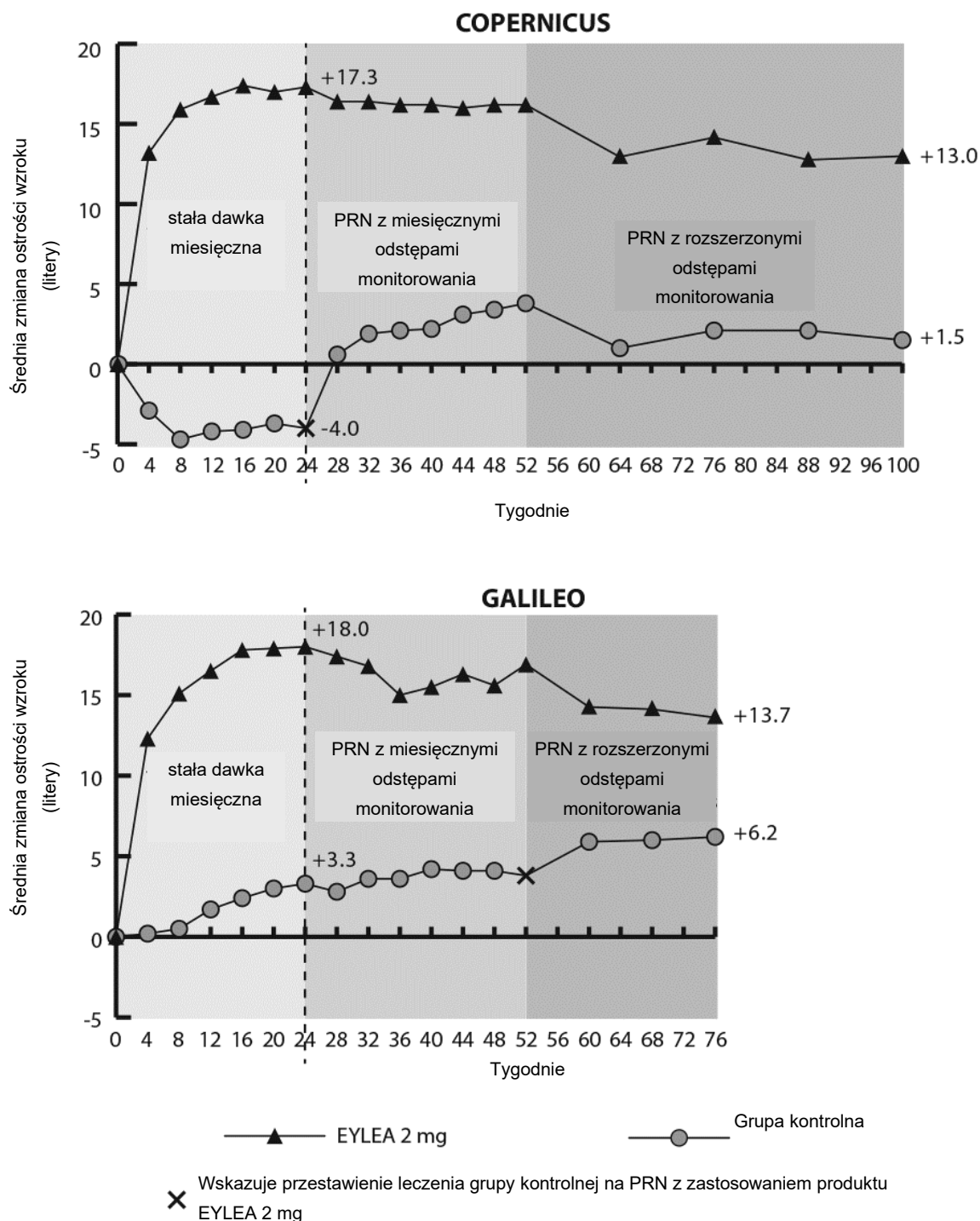
LOCF: metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*)

SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

LS: Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA

- D) Średnia różnica i przedział ufności w metodzie LS na podstawie modelu ANCOVA z takimi czynnikami jak grupa leczona, region (Ameryka w porównaniu z resztą świata w badaniu COPERNICUS i Europa w porównaniu z obszarem Azja/Pacyfik w badaniu GALILEO) oraz kategoria wartości wyjściowej BCVA ($>20/200$ i $\leq 20/200$)
- E) W badaniu COPERNICUS, pacjenci z grupy kontrolnej mogli otrzymywać produkt Eylea w razie potrzeby nawet co 4 tygodnie w okresie od 24. do 52. tygodnia; pacjenci odbywali wizyty co 4 tygodnie.
- F) W badaniu COPERNICUS, zarówno pacjenci z grupy kontrolnej jak i pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej produkt Eylea 2 mg otrzymywali produkt Eylea 2 mg w razie potrzeby nawet co 4 tygodnie w okresie od 52. do 96. tygodnia; pacjenci odbywali obowiązkowe wizyty co kwartał, lecz w razie konieczności mogli odbywać wizyty dodatkowe z częstotliwością nawet co 4 tygodnie.
- G) W badaniu GALILEO, zarówno pacjenci z grupy kontrolnej jak i pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej produkt Eylea 2 mg otrzymywali produkt Eylea 2 mg w razie potrzeby nawet co 8 tygodni w okresie od 52. do 68. tygodnia; pacjenci odbywali obowiązkowe wizyty co 8 tygodni.

Rycina 2: Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości początkowej do 76/100. tygodnia w zależności od leczonej grupy w badaniach COPENICUS i GALILEO (pełen zestaw analiz)



W badaniu GALILEO u 86,4% (n=89) pacjentów z grupy leczonej produktem Eylea oraz u 79,4% (n=54) pacjentów z grupy z pozorowanym leczeniem stwierdzono CRVO z zachowaną perfuzją podczas oceny wyjściowej. W tygodniu 24. odsetek ten wynosił 91,8% (n=89) w grupie leczonej Eylea oraz 85,5% (n=47) w grupie z pozorowanym leczeniem. Odsetki te utrzymywały się w tygodniu 76. na poziomie 84,3% (n=75) w grupie leczonej Eylea oraz 84,0% (n=42) w grupie z pozorowanym leczeniem.

W badaniu COPENICUS u 67,5% (n=77) pacjentów z grupy leczonej Eylea oraz u 68,5% (n=50) pacjentów z grupy z pozorowanym leczeniem stwierdzono CRVO z zachowaną perfuzją podczas oceny wyjściowej. W tygodniu 24. odsetek ten wynosił 87,4% (n=90) w grupie leczonej Eylea oraz 58,6%

(n=34) w grupie z pozorowanym leczeniem. Odsetki te utrzymywały się w tygodniu 100. na poziomie 76,8% (n=76) w grupie leczonej Eylea oraz 78% (n=39) w grupie z pozorowanym leczeniem. Pacjenci w grupie pozorowanego leczenia byli uprawnieni do otrzymywania preparatu Eylea od tygodnia 24.

Korzystny wpływ leczenia produktem Eylea na wzrok był podobny w wyjściowych podgrupach pacjentów z perfuzją i bez perfuzji. Wyniki dotyczące leczenia w innych ocenianych podgrupach (np. wieku, płci, rasy, wyjściowej ostrości wzroku, czasu trwania CRVO) w każdym badaniu były ogólnie zgodne z wynikami uzyskanymi w całych populacjach.

W połączonej analizie danych z GALILEO i COPERNICUS, produkt Eylea wykazał klinicznie istotne zmiany w stosunku do wartości wyjściowych we wcześniej określonym drugorzędowym punkcie końcowym skuteczności, Kwestionariuszu Funkcji Wzroku Narodowego Instytutu Oka (NEI VFQ-25). Wielkość tych zmian była podobna do tej opisanej w opublikowanych badaniach i odpowiadała 15-literowej poprawie ostrości wzroku w porównaniu z początkową ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA).

Obrzęk plamki w przebiegu BRVO

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania produktu Eylea oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie maskowanym badaniu klinicznym (VIBRANT), z zastosowaniem grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonym z udziałem pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do BRVO (w tym z niedrożnością żyły połowy siatkówki). Łącznie 181 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (91 leczonych produktem Eylea). Wiek pacjentów wynosił od 42 do 94 lat (średnio 65 lat). W badaniu dotyczącym BRVO około 58% (53/91) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub starszych, a około 23% (21/91) było w wieku 75 lat lub starszych. W badaniu tym pacjenci zostali losowo przydzieleni, w stosunku 1 : 1, do grupy otrzymującej produkt Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni (po podaniu pierwszych sześciu dawek w odstępach comiesięcznych) i grupy poddawanej fotokoagulacji laserowej na początku badania (grupa kontrolna poddawana laseroterapii). Począwszy od 12. tygodnia badania pacjenci w grupie kontrolnej poddawanej laseroterapii, w razie konieczności mogli być poddawani dodatkowej fotokoagulacji laserowej (określanej mianem laseroterapii ratunkowej) z minimalnym odstępem czasu 12 tygodni między kolejnymi fotokoagulacjami laserowymi. Na podstawie z góry określonych kryteriów, począwszy od 24. tygodnia badania pacjenci w grupie poddawanej laseroterapii mogli otrzymać produkt Eylea w dawce 2 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co 8 tygodni.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu VIBRANT był odsetek pacjentów z poprawą początkowej wartości BCVA o co najmniej 15 liter w 24. tygodniu badania. W 24. tygodniu badania grupa leczona produktem Eylea miała lepsze wyniki w zakresie głównego punktu końcowego niż grupa kontrolna poddawana laseroterapii.

Drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zmiana ostrości wzroku w tygodniu 24. w porównaniu z oceną wyjściową, która w badaniu VIBRANT była statystycznie istotna na korzyść produktu Eylea. Poprawa wzroku następowała szybko i osiągała maksymalny poziom po 3 miesiącach z utrzymywaniem się efektu do 12. miesiąca.

W grupie poddawanej laseroterapii 67 pacjentów otrzymało leczenie ratunkowe za pomocą produktu Eylea począwszy od 24. tygodnia badania (grupa kontrolna poddawana leczeniu aktywnemu /Eylea 2 mg) co skutkowało poprawą ostrości wzroku o około 5 liter w okresie od 24. do 52. tygodnia badania.

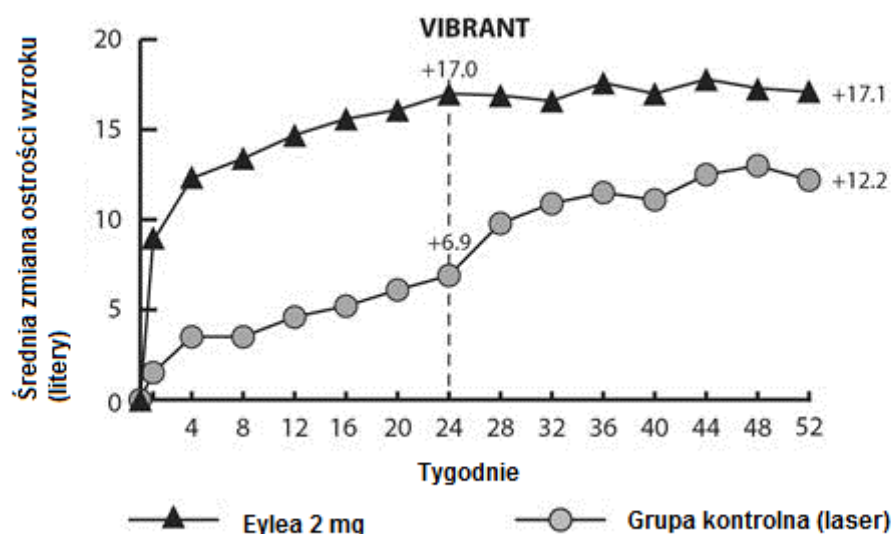
Szczegółowe wyniki analizy danych uzyskanych w badaniu VIBRANT przedstawiono w tabeli 4 i rycinie 3 poniżej.

Tabela 4: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24 i 52 (pełen zestaw analiz z LOCF) uzyskane w badaniu VIBRANT

Kryterium skuteczności	VIBRANT			
	Tydzień 24		Tydzień 52	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktywna kontrola (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktywna kontrola (laser)/ Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Ważona różnica ^{A,B)} (%) (95% CI) Wartość p	26,6% (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Średnia zmiana BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS w porównaniu z wartościami wyjściowymi (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Różnica średniej LS ^{A,C)} (95% CI) Wartość p	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

- A) Różnica — wynik odjęcia wartości stwierdzonych w grupie kontrolnej poddawanej laseroterapii od wartości stwierdzonych w grupie otrzymującej produkt Eylea 2 mg Q4
- B) Różnica wraz z 95% CI wyliczone ze schematu wag Mantela-Haenszela z poprawką ze względu na region (Ameryka Północna vs Japonia) i kategorię wyjściowej wartości BCVA ($> 20/200$ i $\leq 20/200$)
- C) Różnica średniej wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) i 95% CI zostały wyliczone w oparciu o model ANCOVA, za efekty stałe przyjąwszy badaną grupę, kategorię wyjściowej wartości BCVA ($> 20/200$ i $\leq 20/200$) i region (Ameryka Północna vs Japonia), a za współzmienną — wyjściową BCVA.
- D) Począwszy od 24. tygodnia odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami u wszystkich pacjentów w grupie otrzymującej produkt Eylea był wydłużany z 4 do 8 tygodni, i ten schemat dawkowania stosowano do 48. tygodnia badania.
- E) Począwszy od 24. tygodnia badania pacjenci w grupie poddawanej laseroterapii mogli otrzymać, w razie potrzeby, produkt Eylea, jeśli spełnione było co najmniej jedno kryterium określone w protokole badania do zastosowania takiego leczenia. Łącznie 67 pacjentów w tej grupie otrzymało produkt Eylea w ramach leczenia ratunkowego. Szytywny schemat dawkowania produktu Eylea w ramach leczenia ratunkowego polegał na podaniu pierwszych 3 dawek wynoszących 2 mg w odstępach comiesięcznych i podawaniu następnych dawek w odstępach 8-tygodniowych.
- F) Nominalna wartość p

Rycina 3: Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS w okresie od punktu początkowego badania do 52. tygodnia badania VIBRANT.



W punkcie początkowym odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki w grupie otrzymującej produkt Eylea i w grupie poddawanej laseroterapii wynosił odpowiednio 60% i 68%. W 24. tygodniu badania proporcje były odpowiednio 80% i 67%. W grupie otrzymującej produkt Eylea odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki utrzymał się do 52. tygodnia badania. W grupie pacjentów poddawanych laseroterapii, którzy począwszy od 24. tygodnia badania kwalifikowali się do leczenia ratunkowego za pomocą produktu Eylea, odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki wzrósł do 78% w 52. tygodniu badania.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania produktu Eylea oceniano w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych (VIVID^{DME} i VISTA^{DME}) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonych z udziałem pacjentów z DME. Łącznie 862 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności, w tym 576 leczonych produktem Eylea. Wiek pacjentów wynosił od 23 do 87 lat (średnio 63 lata). W badaniach dotyczących DME około 47% (268/576) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub starszych, a około 9% (52/576) było w wieku 75 lat lub starszych. Większość pacjentów w obu badaniach stanowili chorzy na cukrzycę typu 2.

W obu badaniach pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1 : 1 : 1 do 1 z 3 grup różniących się stosowanym leczeniem:

- 1) Eylea w dawce 2 mg podawanej co 8 tygodni po początkowym podaniu 5 comiesięcznych wstrzyknięć (Eylea 2Q8),
- 2) Eylea w dawce 2 mg podawanej co 4 tygodnie (Eylea 2Q4),
- 3) grupy leczonej fotokoagulacją laserową (aktywna kontrola).

Począwszy od 24. tygodnia, pacjenci, u których ostrość wzroku uległa pogorszeniu o ustaloną w protokole badania wartość progową, kwalifikowali się do dodatkowego leczenia. Pacjenci z grup leczonych produktem Eylea mogli od tego momentu być dodatkowo poddawani laseroterapii, a pacjenci z grupy kontrolnej mogli od tego momentu otrzymywać dodatkowo produkt Eylea.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności była w obu badaniach średnia zmiana BCVA w 52. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej i w obu grupach: Eylea 2Q8 i Eylea 2Q4 stwierdzono statystyczną znamienność i przewagę produktu Eylea nad grupą kontrolną. Korzyść ta utrzymywała się do 100. tygodnia.

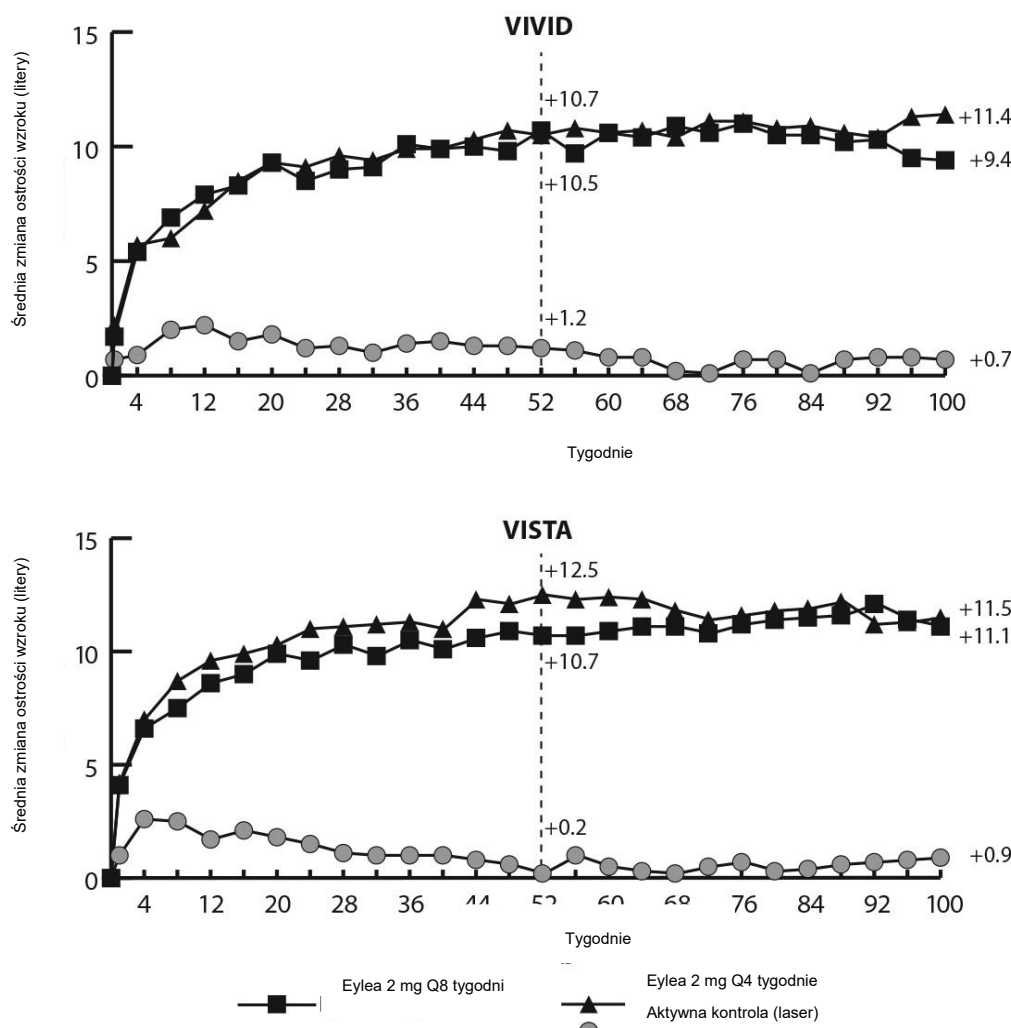
Szczegółowe wyniki uzyskane z analizy badań VIVID^{DME} i VISTA^{DME} zestawiono w tabeli 5 i rycinie 4 poniżej.

Tabela 5: Wyniki w zakresie skuteczności w 52. tygodniu i 100. tygodniu badania VIVID^{DME} i badania VISTA^{DME} (pełen zestaw analiz z LOCF)

Kryteria skuteczności	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. tydzień badania			100. tydzień badania			52. tydzień badania			100. tydzień badania		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktywna kontrola (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktywna kontrola (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktywna kontrola (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Aktywna kontrola (laser) (N = 154)
Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS ^E	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Różnica średniej LS _{B,C,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem wartości wyjściowych	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Skorygowana różnica ^{D,C,E} (97,5% CI)	24% (13,5, 34,9)	23% (12,6, 33,9)		19,0% (8,0, 29,9)	26,1% (14,8, 37,5)		23% (13,5, 33,1)	34% (24,1, 44,4)		20,1% (9,6, 30,6)	25,8% (15,1, 36,6)	

- A Po początkowym podaniu 5 comiesięcznych dawek
- B Wartości średniej wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) oraz granice przedziałów ufności wyliczono w oparciu o model ANCOVA, przyjmując wynik pomiaru BCVA za współzmienną, a badaną grupę za czynnik. Dodatkowo jako czynnik w badaniu VIVID^{DME} uwzględniono region (Europa/Australia vs Japonia), a jako czynnik w badaniu VISTA^{DME} uwzględniono przebycie zawału mięśnia sercowego lub incydentu mózgowonaczyniowego.
- C Różnica - wyniki uzyskane w grupie leczonej produktem Eylea minus wyniki uzyskane w grupie aktywnie kontrolowanej (laser)
- D Różnica wraz z przedziałem ufności (CI) i poziomem istotności statystycznej testu wyliczone ze schematu wag Mantela-Haenszela z poprawką ze względu na region (Europa/Australia vs Japonia) w badaniu VIVID^{DME} i przebycie w przeszłości zawału mięśnia sercowego lub incydentu mózgowonaczyniowego w badaniu VISTA^{DME}
- E BCVA — najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*).
ETDRS — *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
LOCF — metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*)
LS — Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA
CI — przedział ufności

Rycina 4. Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS w okresie od punktu początkowego badania do 100. tygodnia badania w badaniu VIVID^{DME} i badaniu VISTA^{DME}



Efekty leczenia w podgrupach kwalifikujących się do oceny (np. w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, początkową wartość odsetka HbA1c, początkową wartość ostrości wzroku, uprzednie leczenie inhibitorami VEGF) w każdym z badań z osobna oraz w analizie danych połączonych generalnie pokrywały się z wynikami uzyskanymi w populacjach ogólnych.

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, odpowiednio, 36 (9%) i 197 (43%) pacjentów poddawanych było uprzednio leczeniu inhibitorami VEGF z co najmniej 3-miesięcznym okresem wypłukania. Efekty lecznicze w podgrupie pacjentów poddawanych leczeniu inhibitorami VEGF były podobne do stwierdzanych u pacjentów niepoddawanych leczeniu inhibitorami VEGF.

Pacjenci ze zmianami obustronnymi kwalifikowali się do leczenia za pomocą inhibitora VEGF również w drugim oku, jeśli lekarz uznał to za konieczne. W badaniu VISTA^{DME} 217 (70,7%) pacjentów poddawanych leczeniu produktem Eylea otrzymywało obustronne wstrzyknięcia tego produktu do 100. tygodnia, natomiast w badaniu VIVID^{DME} 97 (35,8%) pacjentów poddawanych leczeniu produktem Eylea otrzymywało inny inhibitor VEGF do oka drugiego.

W niezależnym badaniu porównawczym (DRCR.net Protocol T) zastosowano elastyczny schemat dawkowania oparty na ścisłych kryteriach ponownego leczenia na podstawie OCT i wzroku. W grupie leczonej afliberceptem (n=224) w tygodniu 52. pacjenci, którym przydzielono ten schemat leczenia,

otrzymali średnio 9,2 wstrzyknięcia, co stanowi liczbę zbliżoną do liczby dawek podanych w grupie preparatu Eylea 2Q8 w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, podczas gdy ogólna skuteczność w grupie leczonej afliberceptem w badaniu Protocol T była porównywalna do tej w grupie Eylea 2Q8 w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}. W badaniu Protocol T zaobserwowano średnią poprawę o 13,3 litery, przy czym 42% pacjentów uzyskało poprawę wzroku o co najmniej 15 liter w porównaniu z oceną wyjściową. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że ogólna częstość występowania okulistycznych i nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych (w tym ATE) była porównywalna we wszystkich grupach leczenia w każdym z badań oraz pomiędzy badaniami.

W badaniu VIOLET, 100-tygodniowym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniu, prowadzonym w grupie pacjentów z DME, porównywano trzy różne schematy dawkowania produktu leczniczego Eylea w dawce 2 mg w leczeniu DME, po co najmniej jednym roku leczenia ze stałymi odstępami między dawkami, w którym to roku leczenie rozpoczynano od pięciu kolejnych comiesięcznych dawek, a następnie podawano lek co 2 miesiące. Celem badania była ocena równoważności (non-inferiority) produktu leczniczego Eylea w dawce 2 mg podawanego według schematu „treat-and-extend” (2T&E, w którym utrzymywano co najmniej 8-tygodniowe odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami i stopniowo wydłużano je w zależności od wyników klinicznych i anatomicznych) oraz produktu leczniczego Eylea w dawce 2 mg podawanego w zależności od potrzeby (2PRN, w którym pacjentów obserwowano co 4 tygodnie i w razie potrzeby podawano iniekcję produktu leczniczego, w zależności od wyników klinicznych i anatomicznych), w porównaniu z produktem leczniczym Eylea w dawce 2 mg podawanym co 8 tygodni (2Q8) w drugim i trzecim roku leczenia.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (zmiana BCVA pomiędzy oceną wyjściową i 52. tygodniem) wyniósł $0,5 \pm 6,7$ liter w grupie 2T&E oraz $1,7 \pm 6,8$ liter w grupie 2PRN, w porównaniu z $0,4 \pm 6,7$ liter w grupie 2Q8, osiągając statystycznie co najmniej równoważność (non-inferiority) ($p < 0,0001$ dla obu porównań; margines równoważności: 4 litery). Zmiany BCVA pomiędzy oceną wyjściową i 100. tygodniem były zgodne z wynikami uzyskanymi po 52. tygodniach: $-0,1 \pm 9,1$ liter w grupie 2T&E oraz $1,8 \pm 9,0$ liter w grupie 2PRN, w porównaniu z $0,1 \pm 7,2$ liter w grupie 2Q8. Średnia liczba iniekcji podanych w okresie 100. tygodni wyniosła 12,3, 10,0 i 11,5 odpowiednio w grupach 2Q8, 2T&E i 2PRN.

Profil bezpieczeństwa okulistycznego i ogólnoustrojowego we wszystkich trzech grupach terapeutycznych był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w kluczowych badaniach VIVID i VISTA.

W grupie otrzymującej leczenie zgodnie ze schematem 2T&E, zwiększanie i zmniejszanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami było zależne od decyzji badacza; w badaniu zalecano wydłużanie odstępów o 2 tygodnie.

Neowaskularyzacja naczyńwłókowa wtórna do krótkowzroczności

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Eylea poddano ocenie w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie maskowanym badaniu kontrolowanym pozorowanym podawaniem produktu, z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów pochodzenia azjatyckiego z CNV wtórną do krótkowzroczności. Łącznie 121 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (90 leczonych produktem Eylea). Wiek pacjentów wynosił od 27 do 83 lat (średnio 58 lat). W badaniu dotyczącym CNV wtórnej do krótkowzroczności około 36% (33/91) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub starszych, a około 10% (9/91) było w wieku 75 lat lub starszych.

Pacjentów losowo przydzielono w proporcji 3:1 do grupy otrzymującej 2 mg produktu Eylea do ciała szklistego lub do grupy otrzymującej pozorowane iniekcje na początku badania z dodatkowymi wstrzyknięciami podawanymi co miesiąc w przypadku utrzymywania się lub nawrotu choroby do 24. tygodnia, w którym dokonywano oceny głównego punktu końcowego. W 24. tygodniu, pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej pozorowane iniekcje kwalifikowali się do

otrzymania pierwszej dawki produktu Eylea. Następnie pacjenci w obu grupach nadal mieli możliwość otrzymywania dodatkowych iniekcji w przypadku utrzymywania się lub nawrotu choroby.

Różnica pomiędzy badanymi grupami była statystycznie istotna i wskazywała na przewagę produktu Eylea w zakresie głównego punktu końcowego (zmiana BCVA) i drugorzędowego punktu końcowego potwierdzającego skuteczność (odsetek pacjentów z poprawą BCVA o 15 liter) w 24. tygodniu w odniesieniu do wartości początkowej. Różnice dotyczące obu punktów końcowych utrzymywały się do 48. tygodnia.

Szczegółowe wyniki analizy danych uzyskanych w badaniu MYRROR przedstawiono w tabeli 6 i rycinie 5 poniżej.

Tabela 6: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24 (pierwotna analiza) i tygodniu 48 (pełen zestaw analiz z LOCF^{A)}) uzyskane w badaniu MYRROR

Kryterium skuteczności	MYRROR			
	24 tygodnie		48 tygodni	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Pozorowane iniekcje (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Pozorowane iniekcje/ Eylea 2 mg (N = 31)
Średnia zmiana BCVA ^{B)} mierzona przy pomocy skali liter ETDRS w porównaniu z wartościami wyjściowymi (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Różnica średniej LS ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Ważona różnica ^{D,F)} (95% CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*)

B) BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

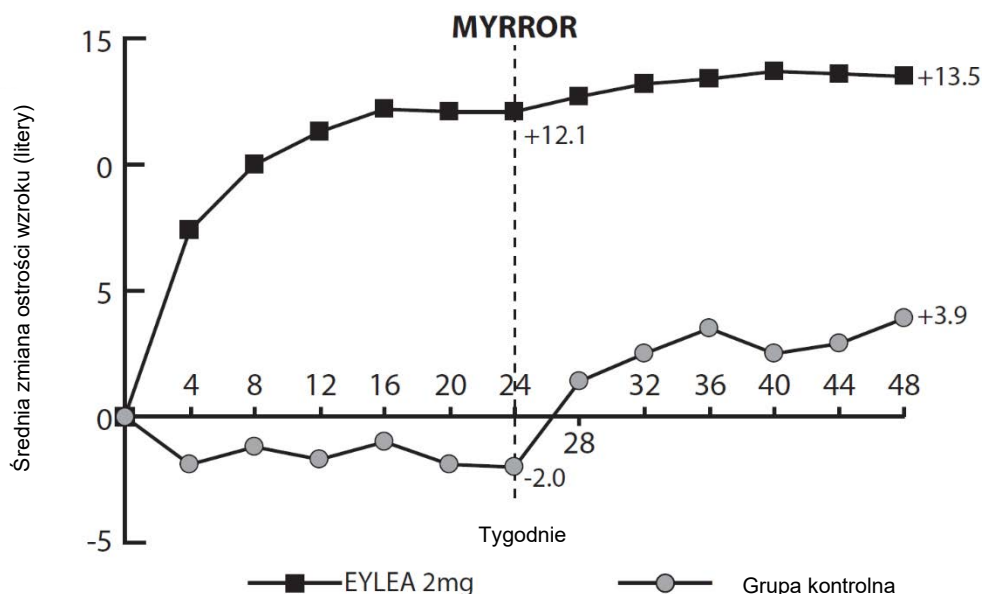
C) Średnia LS: Średnie najmniejszych kwadratów w modelu ANCOVA

D) CI: przedział ufności

E) Różnica średniej LS i 95% CI na podstawie modelu ANCOVA z grupą leczoną i krajem (oznaczenia kraju) jako stałe efekty, a początkową wartością BCVA jako kowariantną

F) Różnicę i 95% CI obliczono przy użyciu testu Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) dostosowanego do kraju (oznaczenia kraju)

Rycina 5: Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości początkowej do 48. tygodnia w zależności od leczonej grupy w badaniu MYRROR (pełen zestaw analiz, LOCF)



Dzieci i młodzież

Retinopatia wcześniaków (ROP)

Skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i tolerancję produktu Eylea w dawce 0,4 mg w leczeniu ROP u wcześniaków oceniono na podstawie 6-miesięcznych danych z wieloośrodkowego, randomizowanego, przeprowadzonego w 2 grupach równoległych, otwartego badania FIREFLEYE, którego celem była ocena produktu Eylea w dawce 0,4 mg podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklanego w porównaniu z fotokoagulacją laserową (laseroterapia). Zakwalifikowani pacjenci mieli nieleczone wcześniej ROP, sklasyfikowane według Międzynarodowej Klasyfikacji Retinopatii Wcześniaków w co najmniej jednym oku z jednym z następujących wyników badań siatkówki:

- ROP w strefie I, stadium 1+, 2+, 3 lub 3+ lub
- ROP w strefie II, stadium 2+ lub 3+ lub
- AP-ROP (agresywna tylna postać ROP)

Zakwalifikowani pacjenci mieli maksymalny wiek ciążowy przy urodzeniu wynoszący 32 tygodnie lub maksymalną masę urodzeniową 1500 g. Pacjenci ważyli ≥ 800 g w dniu leczenia.

Pacjenci zostali przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do otrzymania produktu Eylea w dawce 0,4 mg do ciała szklanego lub laseroterapii. Wszystkich 113 pacjentów leczonych w punkcie początkowym (Eylea w dawce 0,4 mg n=75; laseroterapia n=38) poddano ocenie w ramach pierwszorzędowej analizy skuteczności.

Powodzenie leczenia zdefiniowano jako brak aktywnej ROP i niekorzystnych wyników strukturalnych w obu oczach po 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Kryterium powodzenia (równoważność produktu Eylea w dawce 0,4 mg w stosunku do konwencjonalnej terapii laserowej) nie zostało spełnione statystycznie, chociaż sukces leczenia był liczbowo nieco wyższy w przypadku produktu Eylea w dawce 0,4 mg (85,5%) w porównaniu z laseroterapią (82,1%) w 24 tygodniu. Jednak dostępne dane dotyczące niemowląt w wieku 2 lat w badaniu rozszerzonym FIREFLEYE NEXT (54 niemowlęta: 36 dzieci w grupie Eylea w dawce 0,4 mg i 18 w grupie laserowej) wydają się potwierdzać długoterminową skuteczność produktu Eylea w dawce 0,4 mg.

Większość pacjentów leczonych produktem Eylea w dawce 0,4 mg otrzymała pojedyncze wstrzyknięcie do oka (78,7%) i była leczona obustronnie (94,7%). Żaden pacjent nie otrzymał więcej niż 2 wstrzyknięcia do jednego oka.

Tabela 7: Wyniki w tygodniu 24 (FIREFLEYE)

Leczenie	Powodzenie leczenia		Porównanie	Różnica w leczeniu ¹	90% CI ^{2, 3}
	Szacunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi ¹	90% CI ²			
Eylea 0,4 mg (N=75)	85,5%	(78,0%; 91,3%)	Eylea 0,4 mg w porównaniu z laseroterapią	3,4%	(-8%; 16,2%)
Laseroterapia (N=38)	82,1%	(70,5%; 90,8%)			

Wyniki oparte na analizie Bayesowskiej z wykorzystaniem nie informacyjnych rozkładów wstępnych.

¹ Mediana rozkładu a posteriori

² CI: Przedział wiarygodności

³ Kryterium powodzenia: Dolna granica 90% CI powyżej -5%

W ciągu 24 tygodni badania mniejszy odsetek pacjentów w grupie leczonej produktem Eylea w dawce 0,4 mg wymagał zmiany leczenia na inną metodę z powodu braku odpowiedzi w porównaniu z grupą laseroterapii (10,7% wobec 13,2%).

Niekorzystne wyniki strukturalne odnotowano u podobnego odsetka pacjentów w grupie leczonej produktem Eylea w dawce 0,4 mg (6 pacjentów, 8%) w porównaniu z laseroterapią (3 pacjentów, 7,9%).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Eylea we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wysiękowej postaci AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). Ponadto Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Eylea w następujących podgrupach populacji dzieci i młodzieży dla ROP: noworodków urodzonych o czasie, niemowląt, dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Eylea jest podawany bezpośrednio do ciała szklistego, aby uzyskać odpowiedni miejscowy efekt w oku.

Wchłanianie/Dystrybucja

Aflibercept po podaniu do ciała szklistego jest wolno wchłaniany z oka do układu krążenia i występuje w krążeniu ogólnym głównie w formie nieaktywnego, stabilnego kompleksu z VEGF, natomiast tylko „wolny aflibercept” jest zdolny do wiązania endogennego VEGF.

W farmakokinetycznym badaniu cząstkowym z udziałem 6 pacjentów z neowaskularnym AMD i częstym pobieraniem próbek, maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu (ogólnoustrojowe C_{max}) było niskie, średnio około 0,02 mikrograma/ml (zakres od 0 do 0,054) w ciągu 1 do 3 dni po wstrzyknięciu 2 mg leku do ciała szklistego, a dwa tygodnie po podaniu było niewykrywalne u prawie wszystkich pacjentów. Aflibercept podawany do ciała szklistego co 4 tygodnie nie kumuluje się w osoczu.

Na modelach zwierzęcych wykazano, iż średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu jest około 50 do 500 razy niższe od stężenia afliberceptu wymaganego do hamowania aktywności biologicznej ogólnoustrojowego VEGF o 50%, zmiany ciśnienia krwi zaobserwowano po osiągnięciu stężenia około 10 mikrogramów/ml wolnego afliberceptu w krążeniu. Ciśnienie powracało do wartości wyjściowej, gdy poziom spadł poniżej około 1 mikrograma/ml. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników obserwowano, że po podaniu pacjentom do ciała szklistego 2 mg afliberceptu, średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu jest ponad 100 razy niższe niż jego stężenie

wymagane do związania połowy ogólnoustrojowego VEGF (2,91 mikrograma/ml). Z tego względu występowanie ogólnoustrojowych efektów farmakodynamicznych, takich jak zmiany ciśnienia krwi, jest mało prawdopodobne.

W farmakokinetycznych badaniach uzupełniających u pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV wtórną do krótkowzroczności średnie wartości C_{max} wolnego afliberceptu w osoczu były podobne i mieściły się w zakresie 0,03–0,05 mikrogramów/ml, a indywidualne wartości nie przekraczały 0,14 mikrogramów/ml. Następnie, zazwyczaj w ciągu tygodnia, wartości stężenia wolnego afliberceptu w osoczu obniżały się do wartości poniżej lub do granicy oznaczalności; u wszystkich pacjentów po 4 tygodniach stężenie przed podaniem kolejnej dawki było nieoznaczalne.

Eliminacja

Ponieważ Eylea jest produktem na bazie białka, nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu.

Wolny aflibercept wiąże VEGF tworząc stabilny, nieaktywny kompleks. Podobnie jak w przypadku innych dużych białek oczekuje się, że zarówno wolny jak i związany aflibercept są usuwane poprzez katabolizm proteolityczny.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań z udziałem produktu Eylea u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Analiza właściwości farmakokinetycznych u pacjentów w badaniu VIEW2, z których 40% miało zaburzenia czynności nerek (24% łagodne, 15% umiarkowane, a 1% ciężkie), nie wykazała różnic w odniesieniu do stężenia aktywnego leku po podaniu do ciała szklanego co 4 lub 8 tygodni.

Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z CRVO w badaniu GALILEO, u pacjentów z DME w badaniu VIVID^{DME} i u pacjentów z CNV wtórną do krótkowzroczności w badaniu MYRROR.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne afliberceptu były oceniane u wcześniaków z ROP w dawce 0,4 mg afliberceptu (do jednego oka). Po wstrzyknięciu do ciała szklanego stężenia wolnego i związanego afliberceptu były wyższe niż obserwowane u dorosłych pacjentów z wysiękową postacią AMD otrzymujących 2 mg (do jednego oka), ale niższe niż po podaniu *i.v.* maksymalnej tolerowanej dawki 1 mg/kg mc. u dorosłych pacjentów. Średnie stężenie wolnego afliberceptu zmniejszyło się do ok. 0,13 mikrograma/ml w tygodniu 4 od podania dawki. Stężenie wolnego afliberceptu w osoczu zmniejszyło się do wartości poniżej lub blisko dolnej granicy oznaczalności w ciągu około 8 tygodni. Średnie stężenie skorygowanego związanego afliberceptu wzrosło do 1,34 mikrograma/ml w tygodniu 4, a następnie zmniejszyło się.

Eksploracyjna analiza PK/PD nie wykazała związku pomiędzy ogólnoustrojowymi stężeniami afliberceptu a działaniami farmakodynamicznymi, takimi jak zmiany ciśnienia krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych nad toksycznością dawek wielokrotnych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie ogólnoustrojowe było znacznie większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi po podaniu do ciała szklanego w planowanej dawce klinicznej, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

U małp otrzymujących aflibercept do ciała szklanego przy ogólnoustrojowej ekspozycji przekraczającej maksymalne dawki podawane ludziom, obserwowano nadżerki i owrzodzenia nabłonka oddechowego w małżowinach nosowych. Na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) wynoszącym 0,5 mg/oko u małp ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept była odpowiednio 42- i 56-krotnie większa w przeliczeniu na C_{max} i AUC w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u dorosłych pacjentów i 2-krotnie wyższa w oparciu o C_{max} w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u wcześniaków.

Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwego działania mutagennego lub rakotwórczego afliberceptu.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu przeprowadzonych na ciężarnych królikach wykazano, że podany dożylnie (3 do 60 mg/kg) jak również podskórnym (0,1 do 1 mg/kg) aflibercept ma wpływ na rozwój wewnątrzmaciczny. Dawki na poziomie NOAEL u samic wynosiły odpowiednio 3 mg/kg lub 1 mg/kg. Nie zidentyfikowano poziomu NOAEL w odniesieniu do rozwoju płodowego. Przy dawce 0,1 mg/kg ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept w oparciu o C_{max} i łączne AUC była odpowiednio o około 17 i 10 razy większa w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u ludzi po podaniu do ciała szklanego dawki 2 mg.

Wpływ na płodność samców i samic oceniano w ramach 6-miesięcznego badania na małpach, którym podawano dożylnie aflibercept w dawkach od 3 do 30 mg/kg. Na wszystkich poziomach dawek obserwowano brak występowania lub nieregularne miesiączki związane ze zmianami w poziomie hormonów płciowych żeńskich oraz zmiany w morfologii i ruchliwości plemników. Na podstawie C_{max} i AUC w odniesieniu do wolnego afliberceptu podawanego dożylnie w dawce 3 mg/kg ogólnoustrojowa ekspozycja była odpowiednio o około 4 900-krotnie i 1 500-krotnie większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi po podaniu leku do ciała szklanego w dawce 2 mg. Wszystkie zmiany były odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20 (E 432)

Sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH)

Disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH)

Sodu chlorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C do 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką (poniżej 25°C) do 24 godzin. Po otwarciu blistra należy zachować warunki aseptyczne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór w ampułkostrzykawce (ze szkła typu I) oznaczonej linią dawkowania, z kopułą tłoka (z gumy elastomerowej) i z połączeniem Luer-Lock z nasadką na końcówce (z gumy elastomerowej). Każda ampułkostrzykawka zawiera objętość ekstrahowalną wynoszącą co najmniej 0,09 ml. Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jedna ampułkostrzykawka jest przeznaczona do jednorazowego użytku, wyłącznie do jednego oka. Pobranie wielu dawek z ampułkostrzykawki może zwiększyć ryzyko zanieczyszczenia i późniejszego zakażenia.

Nie otwierać jałowego blistra z ampułkostrzykawką poza czystym pomieszczeniem zabiegowym. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu) dla dorosłych pacjentów i 0,4 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,01 ml roztworu) dla wcześniaków. Patrz poniższe punkty „Stosowanie w populacji dorosłych” i „Stosowanie u dzieci i młodzieży”.

Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i/lub przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt leczniczy należy usunąć.

W celu wykonania wstrzyknięcia do ciała szklistego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala.

Instrukcja użycia ampułkostrzykawki:

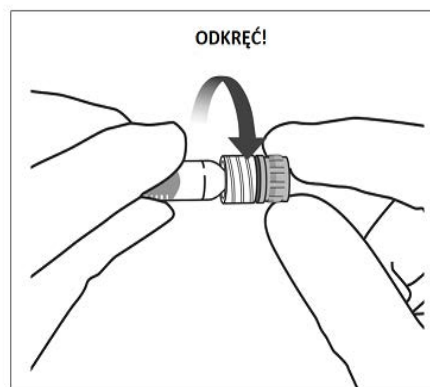
Stosowanie u dzieci i młodzieży

W celu przygotowania ampułkostrzykawki do podania wcześniakom należy postępować zgodnie z krokami 1 i 2 poniżej, a następnie przestrzegać instrukcji użycia dołączonej do opakowania pediatrycznego urządzenia dozującego PICLEO.

Stosowanie w populacji dorosłych

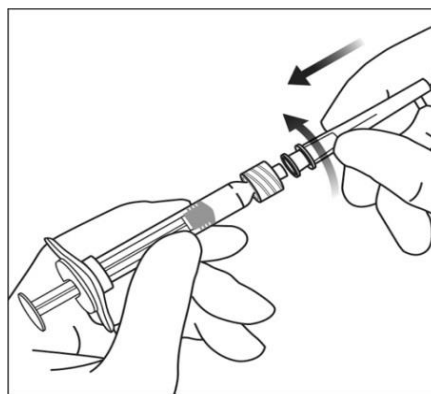
W celu przygotowania ampułkostrzykawki do podania dorosłym należy wykonać wszystkie poniższe kroki.

1. Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu Eylea, należy otworzyć opakowanie i wyjąć jałowy blister. Ostrożnie otworzyć blister zapewniając jałowość jego zawartości. Przechowywać strzykawkę na jałowej tacce do chwili, gdy jest się gotowym do jej złożenia.
2. Wyjąć strzykawkę z jałowego blistra z zastosowaniem zasad aseptyki.
3. Aby zdjąć nasadkę strzykawki, należy trzymać strzykawkę w jednej ręce i chwycić nasadkę kciukiem i palcem wskazującym drugiej ręki. Proszę pamiętać: należy odkręcić nasadkę strzykawki (nie odłamywać).

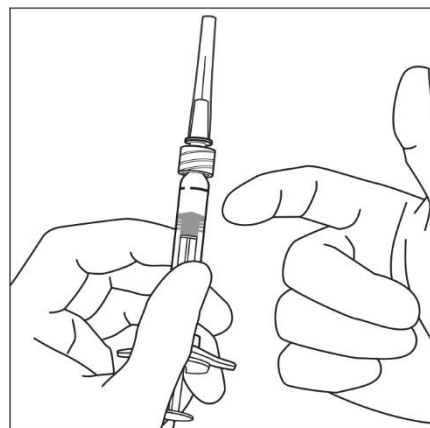


4. Aby uniknąć utraty jałowości produktu, nie wolno ciągnąć za tłok

5. Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę do końcówki Luer-Lock strzykawki.

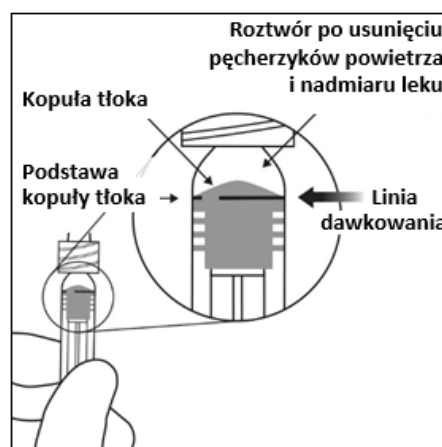
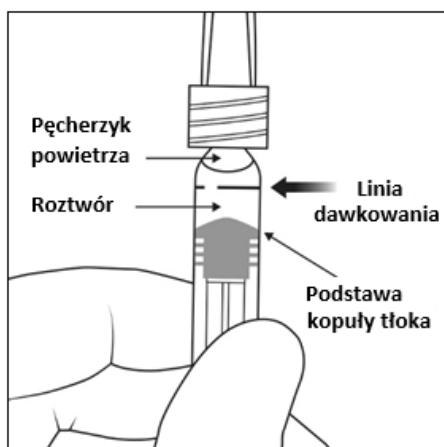


6. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.



7. Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem. Wyeliminować wszystkie pęcherzyki i **usunąć nadmiar produktu leczniczego, powoli naciskając tłok aż do wyrównania podstawy kopuły tłoka (nie szczytu kopułki) z linią dawkowania na strzykawce** (co odpowiada 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu).

Uwaga: Dokładne pozycjonowanie tłoka jest bardzo ważne, ponieważ jego nieprawidłowe pozycjonowanie może prowadzić do podania dawki większej lub mniejszej niż zalecana.



8. Wstrzyknąć roztwór, ostrożnie wciskając tłok ze stałym naciskiem. Nie należy wywierać dodatkowego nacisku, gdy tłok osiągnie dno strzykawki. **Nie podawać żadnych pozostałości roztworu zaobserwowanych w strzykawce.**
9. Ampułkostrzykawką jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Pozyskiwanie wielu dawek z ampułkostrzykawką może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia. Niezużyta pozostałość produktu leczniczego lub odpady należy utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/797/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 lipca 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg afliberceptu*.

Jedna fiolka zawiera ekstrahowalną objętość wynoszącą co najmniej 0,1 ml, co odpowiada co najmniej 4 mg afliberceptu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 0,05 ml, zawierającej 2 mg afliberceptu.

*Białko fuzyjne składające się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanych w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,3 mg polisorbatu 20 (E 432).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, izoosmotyczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Eylea jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. *Age-related Macular Degeneration*, AMD) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (gałęzi BRVO, ang. *Branch Retinal Vein Occlusion* lub żyły środkowej CRVO, ang. *Central Retinal Vein Occlusion*); (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (ang. *Choroidal Neovascularisation*, CNV) wtórną do krótkowzroczności (CNV wtórna do krótkowzroczności) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Eylea jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego.

Produkt Eylea musi być podawany wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

Dawkowanie

Wysiękowa postać AMD

Zalecana dawka produktu Eylea wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Następnie odstęp pomiędzy dawkami wydłuża się do dwóch miesięcy.

Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według zasady dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych.

W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.

Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć.

Nie przeprowadzono badań dotyczących odstępów czasu między wstrzyknięciami dłuższych niż cztery miesiące lub krótszych niż 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Obrzęk plamki wtórny do niedrożności naczyń żylnych siatkówki RVO (gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO)

Zalecana dawka produktu Eylea wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Po pierwszej iniekcji, kolejne iniekcje podawane są co miesiąc. Odstęp pomiędzy dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, produkt Eylea należy odstawić.

Wstrzyknięcia co miesiąc kontynuuje się do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i/lub ustąpienia wszystkich objawów aktywności procesu chorobowego. Może być potrzebne wykonanie trzech lub więcej kolejnych, comiesięcznych iniekcji.

Leczenie można wówczas kontynuować według schematu „treat-and-extend” stopniowo wydłużając odstępy między kolejnymi dawkami, przy utrzymującej się odpowiedzi w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych; brak jest jednak wystarczających danych do określenia długości tych odstępów. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.

Harmonogram wizyt kontrolnych i iniekcyjnych powinien być określony przez lekarza prowadzącego na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta.

Monitorowanie aktywności choroby może obejmować badania przeprowadzone przez lekarza, testy czynnościowe lub badania obrazowe (np. optyczną koherentną tomografię lub angiografię fluoresceinową).

Cukrzycowy obrzęk plamki

Zalecana dawka produktu Eylea wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące.

W oparciu o ocenę parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych dokonaną przez lekarza, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub podlegać indywidualizacji, na przykład stosując schemat dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami zwiększa się zazwyczaj o 2 tygodnie, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące odstępów pomiędzy dawkami dłuższych niż 4 miesiące. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami. Nie badano odstępów pomiędzy dawkami krótszych niż 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego.

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, produkt Eylea należy odstawić.

Neowaskularyzacja naczyńwłkowa wtórna do krótkowzroczności

Zalecana dawka produktu Eylea obejmuje pojedyncze wstrzyknięcie do ciała szklistego i wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Jeśli parametry wzrokowe i/lub anatomiczne wskazują na utrzymywanie się choroby, można podać dodatkowe dawki. Nawroty należy traktować jako nowy przejaw choroby.

Harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego.

Odstęp pomiędzy dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań z zastosowaniem produktu Eylea u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek.

Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki produktu Eylea w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak specjalnych wymagań. Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu Eylea u pacjentów z DME w wieku powyżej 75 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eylea u dzieci i młodzieży. Stosowanie produktu Eylea u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: wysiękowa postać AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórna do krótkowzroczności.

Sposób podawania

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego, zgodnie z medycznymi standardami i obowiązującymi wytycznymi. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość, m.in. stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania (np. powidon jodowany na skórę w okolicy oka, powieki i powierzchnię gałki ocznej). Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk oraz użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub odpowiednika).

Iglę iniekcyjną należy wprowadzić do jamy ciała szklistego 3,5-4,0 mm za rąbką rogówki, unikając południka poziomego i kierując się w stronę środka gałki ocznej. Następnie podaje się objętość iniekcji 0,05 ml. Kolejne iniekcje należy podawać w inne miejsca twardówki.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklanego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może polegać na kontroli ukrwienia tarczy nerwu wzrokowego lub mierzeniu ciśnienia śródgałkowego. W razie potrzeby powinien być dostępny sterylny sprzęt do paracentezy.

Po zabiegu wstrzyknięcia do ciała szklanego należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie).

Każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. Pobieranie wielu dawek z jednej fiołki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia.

Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu do wstrzykiwań). Ekstrahowalna objętość fiołki to ilość, którą można pobrać z fiołki, ale nie należy jej podawać w całości. Dla produktu Eylea w fiołce, ekstrahowalna objętość wynosi co najmniej 0,1 ml. **Nadmiar objętości musi zostać usunięty przed iniekcją zalecanej dawki** (patrz punkt 6.6).

Podanie całej objętości fiołki może doprowadzić do przedawkowania. Aby usunąć pęcherzyki powietrza razem z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłok tak, aby płaska krawędź tłoka zrównała się z linią oznaczającą 0,05 ml na strzykawce (co odpowiada 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu) (patrz punkty 4.9 oraz 6.6).

Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne lub podejrzané zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy.

Czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklanego

Wstrzyknięcia do ciała szklanego, w tym wstrzyknięcia produktu Eylea, miały związek z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, stanu zapalnego wewnątrz oka, przedarcia siatkówki, przedarcia siatkówki oraz jatrogennej zaćmy urazowej (patrz punkt 4.8). Podczas podawania produktu Eylea należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Ponadto, należy monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia ewentualnego zakażenia. Pacjenta należy poinstruować o konieczności niezwłocznego zgłaszania jakichkolwiek objawów, które mogłyby sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej lub którekolwiek z innych zdarzeń wymienionych powyżej.

Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu). Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem (patrz punkty 4.2 oraz 6.6).

Obserwowano wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego, w tym także produktu Eylea (patrz punkt 4.8). Należy zastosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać produktu Eylea, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg). We wszystkich przypadkach należy w odpowiedni

sposób monitorować zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego i w razie potrzeby zastosować odpowiednie postępowanie.

Immunogenność

Ponieważ Eylea jest produktem białkowym, może wywoływać odczyny immunologiczne (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego, tzn. ból, światłowstręt lub zaczerwienienie, gdyż mogą to być objawy świadczące o nadwrażliwości.

Działania ogólnoustrojowe

Po wstrzyknięciu doszkliskowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane, m.in. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo–zatorowe; istnieje teoretyczne ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Eylea w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV wtórną do krótkowzroczności, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu, przemijający napad niedokrwienny mózgu lub zawał mięśnia sercowego. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w okresie stosowania tego produktu leczniczego.

Inne

Podobnie jak w przypadku leczenia doszkliskowego AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności innymi preparatami anti-VEGF, w przypadku stosowania produktu Eylea znajdują zastosowanie następujące informacje:

- Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu na poziomie ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.1). Jeśli jednocześnie wykonywane jest leczenie obu oczu, może to spowodować zwiększone narażenie ogólnoustrojowe, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.
- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi anti-VEGF (czynniki wzrostu śródbłonna naczyń). Brak danych na temat jednoczesnego stosowania produktu Eylea z innymi produktami leczniczymi anti-VEGF (ogólnoustrojowego lub miejscowego – do oka).
- Do czynników ryzyka mogących prowadzić do przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu lekami anti-VEGF wysiękowej postaci AMD należy rozległe i (lub) daleko posunięte odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie produktem Eylea, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.
- Należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami płamki w stadium 3 lub 4.
- W razie pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznowiać leczenia do całkowitego wygojenia się pęknięcia.
- Podawanie leku należy wstrzymać i nie wznowiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:
 - pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
 - wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- Podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach śródgałkowych.
- Produktu Eylea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu doszkliskowym afliberceptu (patrz punkt 4.6).
- Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z niedokrwiennym CRVO i BRVO. Leczenie nie jest zalecane u pacjentów, u których występują kliniczne objawy nieodwracalnej utraty wzroku spowodowanej niedokrwienną postacią CRVO/BRVO.

Populacje pacjentów, u których uzyskano ograniczone dane

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu cukrzycy typu I oraz u chorych na cukrzycę z odsetkiem HbA1c przekraczającym 12% bądź z proliferacyjną retinopatią cukrzycową.

Produktu leczniczego Eylea nie badano u pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi ani u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki czy obecność otworu płamki. Nie ma także doświadczenia ze stosowaniem produktu Eylea w leczeniu chorych na cukrzycę z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Opisane powyżej braki informacji powinny być brane pod uwagę przez lekarza podczas stosowania produktu Eylea u tych pacjentów.

W odniesieniu do CNV wtórnej do krótkowzrostności brak jest doświadczeń ze stosowaniem produktu Eylea w leczeniu pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego, pacjentów, których wcześniej poddano leczeniu CNV wtórnej do krótkowzrostności, oraz pacjentów ze zmianami pozapłamkowymi.

Ważne informacje o niektórych składnikach

Produkt leczniczy zawiera:

- mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”,
- 0,015 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie badano wspomagającego zastosowania terapii fotodynamicznej (ang. *photodynamic therapy*, PDT) z użyciem werteoporfiny i produktu Eylea, nie ustalono więc profilu bezpieczeństwa takiego leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu doszkliskowym afliberceptu (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania afliberceptu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3).

Mimo że ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu śródgałkowym jest bardzo niska, nie należy stosować produktu Eylea w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane dotyczące ludzi, aflibercept może nieznacznie przenikać do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Aflibercept jest dużą cząsteczką białka i oczekuje się, że ilość leku wchłoniętego przez niemowlę będzie minimalna. Wpływ afliberceptu na noworodka/niemowlę karmione piersią jest nieznany.

Jako środek ostrożności nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu Eylea.

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach z wysoką ekspozycją ogólnoustrojową wskazują, że aflibercept może upośledzać płodność zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (patrz punkt 5.3). Takich efektów nie spodziewa się po podaniu śródgałkowym, ze względu na bardzo niską ekspozycję ogólnoustrojową.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wstrzyknięcie produktu Eylea wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów mogą wystąpić przejściowe zaburzenia widzenia związane z zabiegiem wstrzyknięcia lub badaniem oczu. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu odzyskania prawidłowych funkcji wzrokowych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ośmiu badaniach III fazy populację objętą oceną bezpieczeństwa stanowiło łącznie 3102 pacjentów. Wśród nich, 2501 było leczonych dawką zalecaną wynoszącą 2 mg.

Ciężkie oczne działania niepożądane w badanym oku, związane z procedurą wstrzyknięcia, występowały z częstością mniejszą niż 1 na 1900 wstrzyknięć doszkliskowych produktu Eylea i obejmowały one: ślepotę, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, zaćmę urazową, zaćmę, krwotok do ciała szklanego, odłączenie ciała szklanego oraz wzrost ciśnienia śródgałkowego (patrz punkt 4.4).

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u co najmniej 5% pacjentów leczonych produktem Eylea) obejmowały: krwotok spojówkowy (25%), krwotok siatkówkowy (11%), zmniejszoną ostrość widzenia (11%), ból oka (10%), zaćmę (8%), wzrost ciśnienia śródgałkowego (8%), odłączenie ciała szklanego (7%) i męty w ciele szklanym (7%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione poniżej obejmują wszystkie działania niepożądane z ośmiu badań III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności z potencjalną możliwością związku przyczynowego z zabiegiem wstrzyknięcia leku lub produktem leczniczym.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych.

Tabela 1: Wszystkie pojawiające się w trakcie leczenia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów w badaniach III fazy (połączone w jedną pulę dane z poszczególnych badań III fazy dla następujących wskazań: wysiękowego AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności) lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość***
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zmniejszona ostrość widzenia, krwotok siatkówkowy, krwotok spojówkowy, ból oka

	Często	Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki*, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwyrodnienie siatkówki, krwotok do ciała szklanego, zaćma, zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, nadżerka rogówki, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklanym, odłączenie ciała szklanego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oku, zwiększone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, punktowate zapalenie rogówki, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej
	Niezbyt często	Zapalenie wnętrza gałki ocznej**, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zmętnienia soczewki, ubytek nabłonka rogówki, podrażnienie w miejscu iniekcji, nieprzyjemne uczucie w oku, podrażnienie powieki, rozbłyski w komorze przedniej, obrzęk rogówki
	Rzadko	Ślepota, zaćma urazowa, zapalenie ciała szklanego, ropostek, zapalenie naczyń siatkówki
	Nieznana	Zapalenie twardówki****, okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki****

* Schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wysiękową postacią AMD. Obserwowane jedynie w badaniach dotyczących wysiękowej postaci AMD.

** Zapalenie wnętrza gałki ocznej z dodatnimi i ujemnymi posiewami

*** W okresie po wprowadzeniu do obrotu, raporty dotyczące nadwrażliwości w tym wysypka, świąd, pokrzywka oraz pojedyncze przypadki ciężkich reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych.

**** Na podstawie raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach III fazy w wysiękowej postaci AMD zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwotoku spojówkowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Zwiększona częstość występowania była porównywalna u pacjentów leczonych ranibizumabem i produktem Eylea.

Tętniczne powikłania zakrzepowo-zatorowe (ang. *Arterial Thromboembolic Events*, ATEs) są działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z ogólnoustrojową inhibicją VEGF. Po doszkliskowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru mózgu i zawału serca.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Eylea, z udziałem pacjentów z AMD, DME, RVO oraz CNV wtórną do krótkowzroczności obserwowano niską częstotliwość występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i nie wykazano znaczących różnic między grupami poddanymi leczeniu afliberceptem a grupami kontrolnymi.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności produktu Eylea.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 4 mg w odstępach miesięcznych, miały również miejsce pojedyncze przypadki przedawkowania w dawce 8 mg.

Przedawkowanie zwiększoną objętością wstrzyknięcia może zwiększyć ciśnienie śródgałkowe. Dlatego też w razie przedawkowania należy monitorować ciśnienie śródgałkowe, a jeżeli lekarz prowadzący uzna to za niezbędne, należy rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 6.6).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne / Środki antyneowaskularyzacyjne
kod ATC: S01LA05.

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1.

Aflibercept jest produkowany w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF.

Mechanizm działania

Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłónka. VEGF działa za pośrednictwem dwóch receptorów kinaz tyrozynowych, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłónka. PlGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PlGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.

Działanie farmakodynamiczne

Wysiękowa postać AMD

Wysiękowa postać AMD charakteryzuje się patologiczną neowaskularyzacją naczyniówkową (ang. *Choroidal Neovascularisation*, CNV). Wyciek krwi i płynu z CNV może spowodować pogrubienie lub obrzęk siatkówki i (lub) krwawienie podsiatkówkowe lub wewnątrzsiatkówkowe, co prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku.

U pacjentów leczonych produktem Eylea (jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez trzy kolejne miesiące, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące), grubość centralnej części siatkówki [ang. Central Retinal Thickness, CRT] uległa zmniejszeniu niedługo po rozpoczęciu leczenia, a średni rozmiar CNV zmniejszył się. Podobne wyniki obserwowano podczas comiesięcznego leczenia ranibizumabem w dawce 0,5 mg.

W badaniu VIEW1, przy pomocy optycznej koherentnej tomografii (ang. *Optical Coherence Tomography*, OCT), odnotowano średnie zmniejszenie CRT (-130 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące produkt Eylea 2 mg i -129 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab 0,5 mg, pomiarów dokonano w tygodniu 52). Również w 52. tygodniu badania VIEW2 odnotowano średnie zmniejszenie CRT przy pomocy OCT (-149 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące produkt Eylea 2 mg i -139 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab w dawce 0,5 mg). Zmniejszenie wielkości CNV i zmniejszenie CRT na ogół utrzymywały się w drugim roku badań.

Badanie ALTAIR przeprowadzono wśród japońskich pacjentów z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, wykazując podobne wyniki do uzyskanych w badaniach VIEW, stosując 3 początkowe, comiesięczne iniekcje produktu Eylea 2 mg, następnie jedno wstrzyknięcie po kolejnych 2 miesiącach, a potem kontynuowano leczenie stosując schemat dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami były zmienne (dostosowanie odstępów o 2 lub o 4 tygodnie) do maksymalnie 16 tygodni, według wcześniej określonych kryteriów. W 52. tygodniu odnotowano średnie zmniejszenie centralnej grubości siatkówki (CRT) w OCT o -134,4 i -126,1 mikrometrów odpowiednio dla grupy z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie i grupy z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie.. Odsetek pacjentów bez obecności płynu w OCT w 52. tygodniu wynosił odpowiednio 68,3% i 69,1% w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie. Zmniejszenie CRT na ogół utrzymywało się w obu ramionach leczenia w drugim roku badania ALTAIR.

Badanie ARIES zaprojektowano w celu oceny równoważności schematu dawkowania „treat-and-extend” produktu Eylea 2 mg, rozpoczętego bezpośrednio po podaniu 3 początkowych, comiesięcznych iniekcji i jednego dodatkowego wstrzyknięcia po 2 miesiącach, w porównaniu ze schematem dawkowania „treat-and-extend” rozpoczętym po pierwszym roku leczenia. W przypadku pacjentów wymagających częstszego dawkowania niż co 8 tygodni, przynajmniej raz w trakcie badania, CRT pozostawało wyższe, ale średnia redukcja CRT od oceny wyjściowej do 104. tygodnia wynosiła -160,4 mikrometrów, podobnie jak w przypadku pacjentów leczonych w odstępach co 8 tygodni lub rzadziej.

Obrzęk plamki wtórny do CRVO i BRVO

W przebiegu CRVO i BRVO dochodzi do niedokrwienia siatkówki, które daje sygnał do uwalniania VEGF, co z kolei destabilizuje połączenia zamykające i sprzyja proliferacji komórek śródbłonna. Zwiększenie ekspresji VEGF wiąże się z uszkodzeniem bariery krew-siatkówka, zwiększoną przepuszczalnością naczyń, obrzękiem siatkówki i powikłaniami związanymi z neowaskularyzacją.

U pacjentów leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg, którzy otrzymali 6 comiesięcznych wstrzyknięć wystąpiła stała, szybka i wyraźna odpowiedź w zakresie parametrów morfologicznych (mierzona poprawą średniej CRT). W tygodniu 24. redukcja CRT była statystycznie większa w porównaniu z grupami kontrolnymi we wszystkich trzech badaniach (COPERNICUS w CRVO: -457 w porównaniu z -145 mikrometrami; GALILEO w CRVO: -449 w porównaniu z -169 mikrometrami; VIBRANT w BRVO: -280 w porównaniu z -128 mikrometrami).

Odnotowany spadek wyjściowej CRT utrzymywał się do zakończenia każdego badania – tzn. do tygodnia 100. w badaniu COPERNICUS, do tygodnia 76. w badaniu GALILEO i do tygodnia 52. w badaniu VIBRANT.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Cukrzycowy obrzęk plamki jest konsekwencją retinopatii cukrzycowej i charakteryzuje się wzrostem przepuszczalności naczyń i uszkodzeniem naczyń włosowatych siatkówki, co może prowadzić do pogorszenia ostrości widzenia.

U pacjentów leczonych produktem Eylea, z których większość była sklasyfikowana jako pacjenci z cukrzycą typu II, obserwowano szybką i utrzymującą się odpowiedź w zakresie parametrów

morfologicznych (CRT, poziom DRSS).

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} stwierdzono statystycznie istotny wyższy średni spadek wartości wyjściowej CRT w 52. tygodniu badania u pacjentów leczonych produktem Eylea w porównaniu do grupy kontrolnej poddawanej laseroterapii: odpowiednio o -192,4 i -183,1 mikrometra w grupach leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz o -66,2 i -73,3 mikrometra w grupach kontrolnych. W 100. tygodniu spadek utrzymywał się nadal i wynosił w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} odpowiednio -195,8 i -191,1 mikrometra w grupach leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz -85,7 i -83,9 mikrometra w grupach kontrolnych.

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} oceniano w sposób wstępnie określony ≥ 2 -stopniową poprawę w skali DRSS. Wskaźnik DRSS był ocenialny u 73,7% pacjentów w badaniu VIVID^{DME} i u 98,3% pacjentów w badaniu VISTA^{DME}. W 52. tygodniu badania odpowiednio u 27,7% i 29,1% w grupach leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz u 7,5% i 14,3% w grupach kontrolnych wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa DRSS. W 100. tygodniu odpowiednie odsetki wynosiły 32,6% i 37,1% w grupach leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz 8,2% i 15,6% w grupach kontrolnych.

W badaniu VIOLET porównywano trzy różne schematy dawkowania produktu leczniczego Eylea w dawce 2 mg w leczeniu DME, po co najmniej jednym roku leczenia ze stałymi odstępami między dawkami, w którym to roku leczenie rozpoczynano od pięciu kolejnych comiesięcznych dawek, a następnie podawano lek co 2 miesiące. W 52. tygodniu i 100. tygodniu badania, tj. w drugim i trzecim roku leczenia, średnie zmiany CRT były klinicznie podobne w grupach leczonych według schematów: „treat-and-extend” (2T&E), w zależności od potrzeby (*pro re nata*) (2PRN) oraz leczonych produktem Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni (2Q8) i wynosiły odpowiednio -2,1, 2,2 i -18,8 mikrometra w 52. tygodniu oraz 2,3, -13,9 i -15,5 mikrometra w 100. tygodniu.

Neowaskularyzacja naczyńwłókowa wtórna do krótkowzroczności

Neowaskularyzacja naczyńwłókowa (CNV) wtórna do krótkowzroczności jest częstą przyczyną utraty wzroku u osób dorosłych z patologiczną krótkowzrocznością. Choroba rozwija się w drodze mechanizmu gojenia się ran w następstwie pęknięć błony Brucha i stanowi najbardziej zagrażający wzrokowi mechanizm w przebiegu patologicznej krótkowzroczności.

U pacjentów leczonych produktem Eylea w badaniu MYRROR (jedno wstrzyknięcie podano na początku leczenia, a dodatkowe wstrzyknięcia podano w przypadku utrzymywania się choroby lub nawrotu), wartość CRT spadła krótko po rozpoczęciu leczenia, na korzyść produktu Eylea w 24. tygodniu (odpowiednio -79 i -4 mikrometry w grupie leczonej produktem Eylea w dawce 2 mg oraz w grupie kontrolnej) i utrzymywała się do 48. tygodnia. Dodatkowo średni rozmiar zmian CNV uległ zmniejszeniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wysiękowa postać AMD

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Eylea oceniano u pacjentów z wysiękową postacią AMD w dwóch podwójnie maskowanych, randomizowanych badaniach wieloośrodkowych z aktywną kontrolą (VIEW1 i VIEW2), w których łącznie 2 412 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (1817 leczonych produktem Eylea). Wiek pacjentów wynosił od 49 do 99 lat (średnio 76 lat). W tych badaniach klinicznych około 89% (1616/1817) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub starszych, a około 63% (1139/1817) było w wieku 75 lat lub starszych. W każdym badaniu pacjentów w stosunku 1:1:1:1 losowo przydzielono do 1 z 4 następujących schematów dawkowania:

1) produkt Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych (Eylea 2Q8);

- 2) produkt Eylea w dawce 2 mg co 4 tygodnie (Eylea 2Q4);
- 3) produkt Eylea w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (Eylea 0,5Q4); oraz
- 4) ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (ranibizumab 0,5Q4).

W drugim roku badań pacjenci nadal otrzymywali tę samą dawkę, do której zostali początkowo zrandomizowani, ale według zmodyfikowanego schematu dawkowania, kierującego się oceną wpływu na widzenie oraz efektów anatomicznych, ze zdefiniowanym przez protokół maksymalnym odstępem dawkowania wynoszącym 12 tygodni.

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów leczonych zgodnie z protokołem (ang. *Per Protocol Set*), u których utrzymano widzenie tj. utrata mniej niż 15 liter w badaniu ostrości wzroku w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W 52. tygodniu badania VIEW1, 95,1% pacjentów w grupie Eylea 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4.

W 52. tygodniu badania VIEW2, 95,6% pacjentów w grupie Eylea 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4. W obu badaniach leczenie produktem Eylea okazało się nie gorsze i klinicznie równoważne w porównaniu do grupy ranibizumab 0,5Q4.

Szczegółowe wyniki połączonej analizy obu badań są przedstawione w tabeli 2 i na rycinie 1 poniżej.

Tabela 2: Wyniki w zakresie skuteczności w 52. tygodniu (pierwotna analiza) i w 96. tygodniu; połączone dane z badań VIEW1 i VIEW2^{B)}

Kryterium skuteczności	Eylea 2Q8 ^{E)} (produkt Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie) (N = 595)	
	52 tydzień	96 tydzień	52 tydzień	96 tydzień
Średnia liczba wstrzyknień od punktu wyjściowego	7,6	11,2	12,3	16,5
Średnia liczba iniekcji od 52 do 96 tygodnia		4,2		4,7
Odsetek pacjentów z utratą < 15 liter względem wartości początkowej (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Różnica ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Średnia zmiana BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS ^{A)} względem wartości początkowej	8,40	7,62	8,74	7,89
Różnica na podstawie średniej zmiany LS ^{A)} (liczba liter ETDRS) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem punktu wyjściowego	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Różnica ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA

PPS: Per Protocol Set (wg protokołu)

^{B)} Wszystkie analizy zostały wykonane na pełnym zbiorze danych (ang. Full Analysis Set, FAS), metodą przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. Last Observation Carried Forward, LOCF) z wyjątkiem odsetka pacjentów z zachowaną ostrością wzroku w 52 tygodniu, która jest wykonana na zbiorze wg protokołu

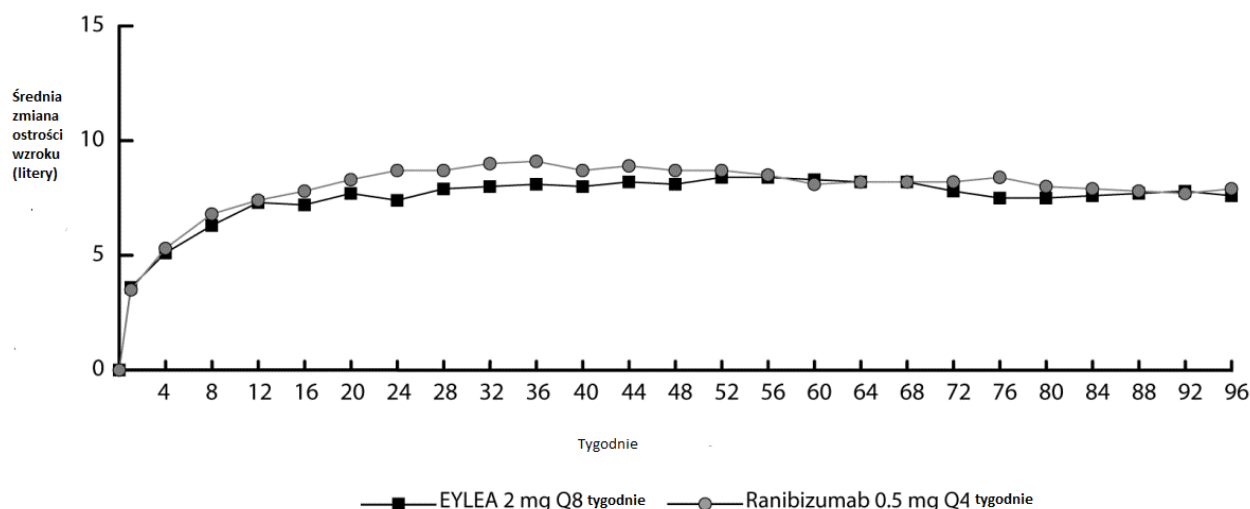
^{C)} Różnica jest wartością w grupie leku Eylea minus wartość w grupie ranibizumabu. Wartość dodatnia oznacza przewagę leku Eylea.

^{D)} Przedział ufności (ang. Confidence interval, CI) obliczony poprzez aproksymację do krzywej normalnej

^{E)} Po rozpoczęciu leczenia trzema dawkami podawanymi co miesiąc.

^{F)} Przedział ufności leżący całkowicie powyżej progu -10% oznacza równoważność leku Eylea względem ranibizumabu.

Rycina 1. Średnia zmiana ostrości wzroku
względem wartości początkowej do 96. tygodnia na podstawie
połączonych danych pochodzących z badań VIEW1 i VIEW2



W połączonej analizie danych z VIEW1 i VIEW2 produkt Eylea wykazał znamienne klinicznie zmiany względem wartości początkowej we wstępnie określonym drugorzędowym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności na podstawie kwestionariusza funkcji wzroku National Eye Institute (ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25), bez klinicznie istotnych różnic w porównaniu z ranibizumabem. Wielkość tych zmian była podobna do zmian obserwowanych w publikacjach, które odpowiadały uzyskaniu 15 liter w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA).

W drugim roku badań skuteczność zazwyczaj utrzymywała się do ostatniej oceny w tygodniu 96., i 2–4% pacjentów wymagało wszystkich wstrzyknięć wykonywanych co miesiąc, a jedna trzecia pacjentów wymagała co najmniej jednego wstrzyknięcia z odstępem pomiędzy dawkami wynoszącym tylko jeden miesiąc.

Spadek średniej powierzchni CNV był widoczny we wszystkich grupach dawkowania w obu badaniach.

Wyniki skuteczności we wszystkich ocenianych podgrupach (np. wiek, płeć, pochodzenie etniczne, wyjściowa ostrość wzroku, rodzaj zmiany, rozległość zmiany) w każdym badaniu oraz w połączonej analizie były zgodne z wynikami uzyskanymi w ogólnej populacji.

ALTAIR było 96-tygodniowym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem z udziałem 247 pacjentów japońskich z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, zaprojektowanym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Eylea stosowanego w schemacie dawkowania „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami według dwóch różnych schematów (o 2 i o 4 tygodnie).

Wszyscy pacjenci otrzymywali comiesięczne dawki produktu Eylea 2 mg przez 3 miesiące, a następnie jedno wstrzyknięcie po kolejnych 2 miesiącach. W tygodniu 16 pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup leczonych: 1) Eylea w schemacie „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie oraz 2) Eylea w schemacie „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie. Decyzję o wydłużeniu lub skróceniu odstępu między kolejnymi dawkami podejmowano na podstawie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych zdefiniowanych w protokole, przy czym maksymalny odstęp między dawkami wynosił 16 tygodni w przypadku obu grup.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była średnia zmiana BCVA pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 52. Drugorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek pacjentów z utratą ≤ 15 liter oraz odsetek pacjentów z poprawą BCVA o co najmniej 15 liter pomiędzy oceną wyjściową a tygodniem 52.

W tygodniu 52 pacjenci w grupie leczonej schematem „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie zyskali średnio 9,0 liter w stosunku do oceny wyjściowej w porównaniu z 8,4 litery u osób w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie [różnica w liczbie liter obliczona metodą najmniejszych kwadratów [LS] (95% CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. Odsetek pacjentów z utratą ≤ 15 liter w obu grupach leczonych był podobny (96,7% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 95,9% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie). Odsetek pacjentów z poprawą ≥ 15 liter w tygodniu 52 wynosił 32,5% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 30,9% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Odsetek pacjentów, u których wydłużono odstęp między dawkami do 12 tygodni lub dłużej wynosił 42,3% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 49,6% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Ponadto w grupie, w której modyfikowano odstępy między dawkami o 4 tygodnie, u 40,7% pacjentów odstęp wydłużono do 16 tygodni. Podczas ostatniej wizyty do 52 tygodnia, u 56,8% i 57,8% pacjentów - odpowiednio - w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie zaplanowano termin kolejnego wstrzyknięcia po okresie 12 tygodni lub dłuższym.

W drugim roku badania skuteczność na ogół utrzymywała się aż do ostatniej oceny w 96. tygodniu łącznie: pacjenci w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie zyskali średnio 7,6 liter w stosunku do oceny wyjściowej, a pacjenci w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie 6,1 litery. Odsetek pacjentów, u których wydłużono odstęp między dawkami do 12 tygodni lub dłużej wynosił 56,9% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 60,2% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Podczas ostatniej wizyty przed 96. tygodniem, u 64,9% i 61,2% pacjentów - odpowiednio - w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie zaplanowano termin kolejnego wstrzyknięcia po okresie 12 tygodni lub dłuższym. W drugim roku leczenia zarówno pacjenci w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie otrzymali średnio odpowiednio 3,6 i 3,7 wstrzyknięć. W ciągu 2 lat leczenia pacjenci otrzymali średnio 10,4 wstrzyknięć.

Profil bezpieczeństwa dotyczący gałki ocznej i profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego były podobne do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego w głównych badaniach VIEW1 i VIEW2.

ARIES było 104-tygodniowym, wielośrodowym, randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniem z udziałem 269 pacjentów z wcześniej nieleczonej wysiękową postacią AMD, zaprojektowanym w celu oceny równoważności pod względem skuteczności, jak również bezpieczeństwa schematu dawkowania „treat-and-extend” rozpoczynanego po podaniu 3 kolejnych, dawek comiesięcznych, a następnie jednego dodatkowego wstrzyknięcia po 2 miesiącach, w porównaniu ze schematem dawkowania „treat-and-extend” rozpoczynanym po pierwszym roku leczenia.

W badaniu ARIES oceniano również odsetek pacjentów, którzy wymagali częstszego leczenia niż co 8 tygodni, w zależności od decyzji badacza. Spośród 269 pacjentów, 62 pacjentów otrzymało częstsze dawkowanie przynajmniej raz w trakcie trwania badania. Tacy pacjenci kontynuowali udział w badaniu i otrzymywali leczenie według najlepszej oceny klinicznej badacza, ale nie częściej niż co 4 tygodnie, a po tym czasie możliwe było ponowne wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami. Średni odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami leku po podjęciu decyzji o zastosowaniu częstszego leczenia wynosił 6,1 tygodnia. W 104. tygodniu wartość BCVA była niższa u pacjentów wymagających intensywniejszego leczenia przynajmniej raz w czasie trwania badania, w porównaniu z pacjentami, którzy tego nie wymagali, a średnia zmiana BCVA od oceny wyjściowej do zakończenia badania wynosiła $+2,3 \pm 15,6$ liter. Wśród pacjentów, którzy otrzymali częstsze leczenie, u 85,5% ostrość wzroku została utrzymana, tzn. nastąpiła utrata mniej niż 15 liter, a u 19,4% nastąpiła poprawa o 15 liter lub więcej. Profil bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących leczenie częściej niż co 8 tygodni był porównywalny z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa w badaniach VIEW 1 i VIEW 2.

Obrzęk plamki wtórny do CRVO

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Eylea u pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do CRVO poddano ocenie w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych, podwójnie maskowanych badaniach kontrolowanych pozorowanym podawaniem produktu (COPERNICUS i GALILEO), w których łącznie 358 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (217 leczonych produktem Eylea). Wiek pacjentów wynosił od 22 do 89 lat (średnio 64 lata). W badaniach dotyczących CRVO około 52% (112/217) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub starszych, a około 18% (38/217) było w wieku 75 lat lub starszych. W obu badaniach pacjentów losowo przydzielono w proporcji 3:2 do grupy otrzymującej 2 mg produktu Eylea podawanego co 4 tygodnie (2Q4) lub do grupy kontrolnej otrzymującej pozorowane iniekcje co 4 tygodnie, w sumie 6 iniekcji.

Po podaniu 6 kolejnych comiesięcznych iniekcji pacjenci otrzymywali leczenie tylko wtedy, gdy spełniali określone wcześniej kryteria leczenia, z wyjątkiem pacjentów z grupy kontrolnej w badaniu GALILEO, którzy nadal otrzymywali terapię pozorowaną (kontrola kontroli) aż do 52. tygodnia. Począwszy od tego punktu czasowego, wszyscy pacjenci byli leczeni, jeśli spełniali określone wcześniej kryteria.

W obu badaniach głównym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów, którzy w 24. tygodniu uzyskali co najmniej 15 liter w BCVA w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Drugorzędową zmienną skuteczności była zmiana ostrości wzroku w 24. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W obu badaniach różnica pomiędzy badanymi grupami była statystycznie istotna i wskazywała na przewagę produktu Eylea. Maksymalna poprawa ostrości wzroku została osiągnięta w 3. miesiącu leczenia z późniejszą stabilizacją osiągniętej ostrości wzroku i CRT, aż do 6. miesiąca. Ta statystycznie istotna różnica utrzymywała się przez 52 tygodnie.

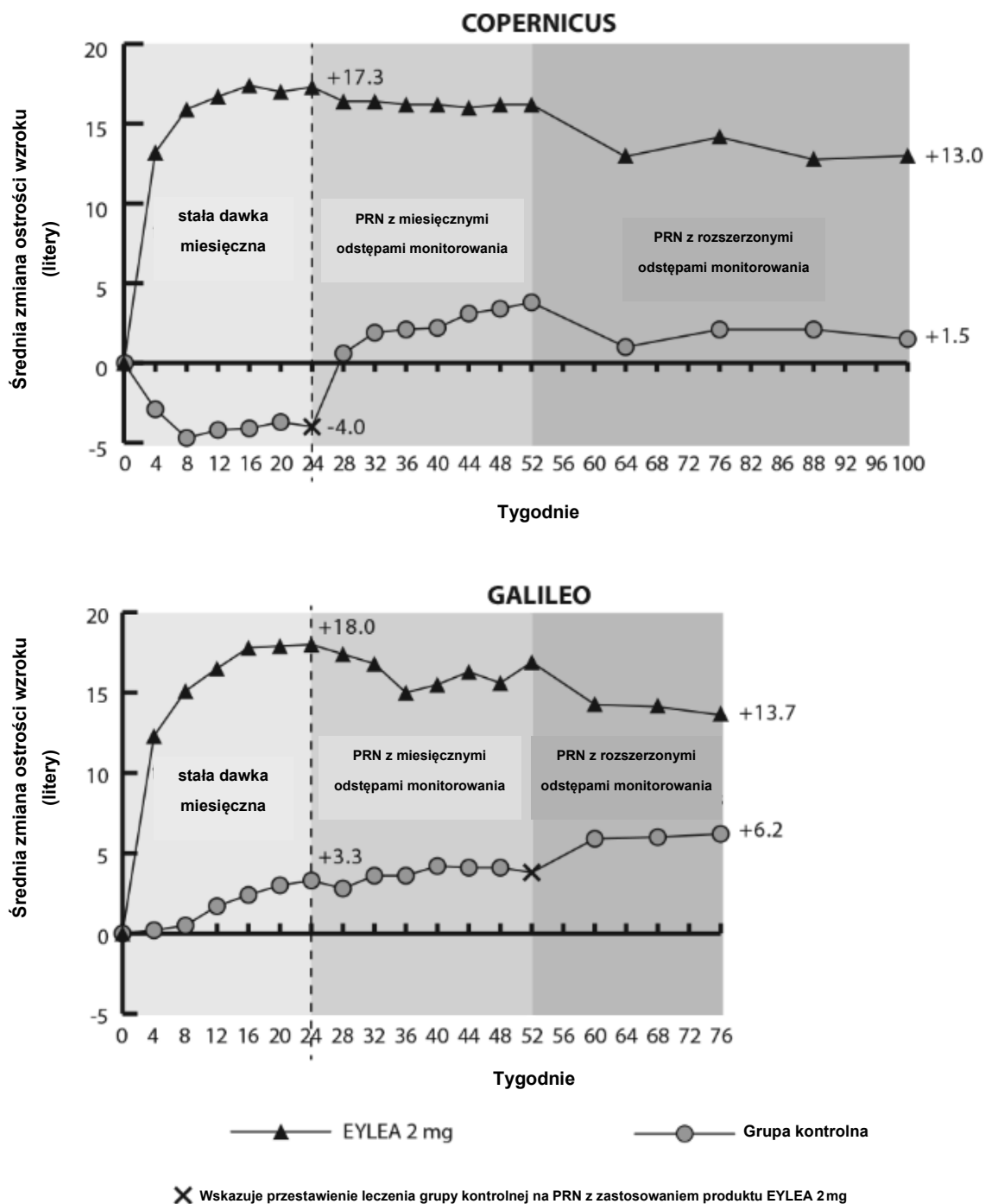
Szczegółowe wyniki analizy obu badań przedstawiono w tabeli 3 i na rysunku 2 poniżej.

Tabela 3: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24, 52 i 76/100 (pełen zestaw analiz z LOCF^C) w badaniach COPERNICUS i GALILEO

Kryterium skuteczności	COPERNICUS						GALILEO					
	Tydzień 24		Tydzień 52		Tydzień 100		Tydzień 24		Tydzień 52		Tydzień 76	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrola (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontrola ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontrola ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrola ^a (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontrola ^a (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontrola ^{G)} (N = 68)
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Ważona różnica ^{A,B)} (95% CI) Wartość p	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p=0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p=0,0004	
Średnia zmiana BCVA ^{C)} mierzona przy pomocy skali liter ETDRS ^{C)} w porównaniu z wartościami wyjściowymi (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Różnica średniej LS ^{A,C,D)} (95% CI) Wartość p	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p=0,0070	

- A) Różnica wynika z Eylea 2 mg Q4 minus kontrola.
- B) Różnicę i przedział ufności (CI) obliczono przy użyciu testu Cochрана-Mantela-Haenszela (CMH) dostosowanego do regionu (Ameryka w porównaniu z resztą świata w badaniu COPERNICUS i Europa w porównaniu z obszarem Azja/Pacyfik w badaniu GALILEO) i kategorii wartości wyjściowej BCVA ($>20/200$ i $\leq 20/200$).
- C) BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best-corrected visual acuity*)
 ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
 LOCF: metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*)
 SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
 LS: Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA
- D) Średnia różnica i przedział ufności w metodzie LS na podstawie modelu ANCOVA z takimi czynnikami jak grupa leczona, region (Ameryka w porównaniu z resztą świata w badaniu COPERNICUS i Europa w porównaniu z obszarem Azja/Pacyfik w badaniu GALILEO) oraz kategoria wartości wyjściowej BCVA ($>20/200$ i $\leq 20/200$)
- E) W badaniu COPERNICUS, pacjenci z grupy kontrolnej mogli otrzymywać produkt Eylea w razie potrzeby nawet co 4 tygodnie w okresie od 24. do 52. tygodnia; pacjenci odbywali wizyty co 4 tygodnie.
- F) W badaniu COPERNICUS, zarówno pacjenci z grupy kontrolnej jak i pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej produkt Eylea 2 mg otrzymywali produkt Eylea 2 mg w razie potrzeby nawet co 4 tygodnie w okresie od 52. do 96. tygodnia; pacjenci odbywali obowiązkowe wizyty co kwartał, lecz w razie konieczności mogli odbywać wizyty dodatkowe z częstotliwością nawet co 4 tygodnie.
- G) W badaniu GALILEO, zarówno pacjenci z grupy kontrolnej jak i pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej produkt Eylea 2 mg otrzymywali produkt Eylea 2 mg w razie potrzeby nawet co 8 tygodni w okresie od 52. do 68. tygodnia; pacjenci odbywali obowiązkowe wizyty co 8 tygodni.

Rycina 2: Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości początkowej do 76/100. tygodnia w zależności od leczonej grupy w badaniach COPERNICUS i GALILEO (pełen zestaw analiz)



W badaniu GALILEO u 86,4% (n=89) pacjentów z grupy leczonej produktem Eylea oraz u 79,4% (n=54) pacjentów z grupy z pozorowanym leczeniem stwierdzono CRVO z zachowaną perfuzją podczas oceny wyjściowej. W tygodniu 24. odsetek ten wynosił 91,8% (n=89) w grupie leczonej Eylea oraz 85,5% (n=47) w grupie z pozorowanym leczeniem. Odsetki te utrzymywały się w tygodniu 76. na poziomie 84,3% (n=75) w grupie leczonej Eylea oraz 84,0% (n=42) w grupie z pozorowanym leczeniem.

W badaniu COPERNICUS u 67,5% (n=77) pacjentów z grupy leczonej Eylea oraz u 68,5% (n=50) pacjentów z grupy z pozorowanym leczeniem stwierdzono CRVO z zachowaną perfuzją podczas oceny wyjściowej. W tygodniu 24. odsetek ten wynosił 87,4% (n=90) w grupie leczonej Eylea oraz

58,6% (n=34) w grupie z pozorowanym leczeniem. Odsetki te utrzymywały się w tygodniu 100. na poziomie 76,8% (n=76) w grupie lezonej Eylea oraz 78% (n=39) w grupie z pozorowanym leczeniem. Pacjenci w grupie pozorowanego leczenia byli uprawnieni do otrzymywania preparatu Eylea od tygodnia 24.

Korzystny wpływ leczenia produktem Eylea na wzrok był podobny w wyjściowych podgrupach pacjentów z perfuzją i bez perfuzji. Wyniki dotyczące leczenia w innych ocenianych podgrupach (np. wieku, płci, rasy, wyjściowej ostrości wzroku, czasu trwania CRVO) w każdym badaniu były ogólnie zgodne z wynikami uzyskanymi w całych populacjach.

W połączonej analizie danych z GALILEO i COPERNICUS, produkt Eylea wykazał klinicznie istotne zmiany w stosunku do wartości wyjściowych we wcześniej określonym drugorzędowym punkcie końcowym skuteczności, Kwestionariuszu Funkcji Wzroku Narodowego Instytutu Oka (NEI VFQ-25). Wielkość tych zmian była podobna do tej opisanej w opublikowanych badaniach i odpowiadała 15-literowej poprawie ostrości wzroku w porównaniu z początkową ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA).

Obrzęk plamki w przebiegu BRVO

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania produktu Eylea oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie maskowanym badaniu klinicznym (VIBRANT), z zastosowaniem grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonym z udziałem pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do BRVO (w tym z niedrożnością żyły połowy siatkówki). Łącznie 181 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (91 leczonych produktem Eylea). Wiek pacjentów wynosił od 42 do 94 lat (średnio 65 lat). W badaniu dotyczącym BRVO około 58% (53/91) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub starszych, a około 23% (21/91) było w wieku 75 lat lub starszych. W badaniu tym pacjenci zostali losowo przydzieleni, w stosunku 1 : 1, do grupy otrzymującej produkt Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni (po podaniu pierwszych sześciu dawek w odstępach comiesięcznych) i grupy poddawanej fotokoagulacji laserowej na początku badania (grupa kontrolna poddawana laseroterapii). Począwszy od 12. tygodnia badania pacjenci w grupie kontrolnej poddawanej laseroterapii, w razie konieczności mogli być poddawani dodatkowej fotokoagulacji laserowej (określanej mianem laseroterapii ratunkowej) z minimalnym odstępem czasu 12 tygodni między kolejnymi fotokoagulacjami laserowymi. Na podstawie z góry określonych kryteriów, począwszy od 24. tygodnia badania pacjenci w grupie poddawanej laseroterapii mogli otrzymać produkt Eylea w dawce 2 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co 8 tygodni.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu VIBRANT był odsetek pacjentów z poprawą początkowej wartości BCVA o co najmniej 15 liter w 24. tygodniu badania. W 24. tygodniu badania grupa leczona produktem Eylea miała lepsze wyniki w zakresie głównego punktu końcowego niż grupa kontrolna poddawana laseroterapii.

Drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zmiana ostrości wzroku w tygodniu 24. w porównaniu z oceną wyjściową, która w badaniu VIBRANT była statystycznie istotna na korzyść produktu Eylea. Poprawa wzroku następowała szybko i osiągała maksymalny poziom po 3 miesiącach z utrzymywaniem się efektu do 12. miesiąca.

W grupie poddawanej laseroterapii 67 pacjentów otrzymało leczenie ratunkowe za pomocą produktu Eylea począwszy od 24. tygodnia badania (grupa kontrolna poddawana leczeniu aktywnemu /Eylea 2 mg) co skutkowało poprawą ostrości wzroku o około 5 liter w okresie od 24. do 52. tygodnia badania.

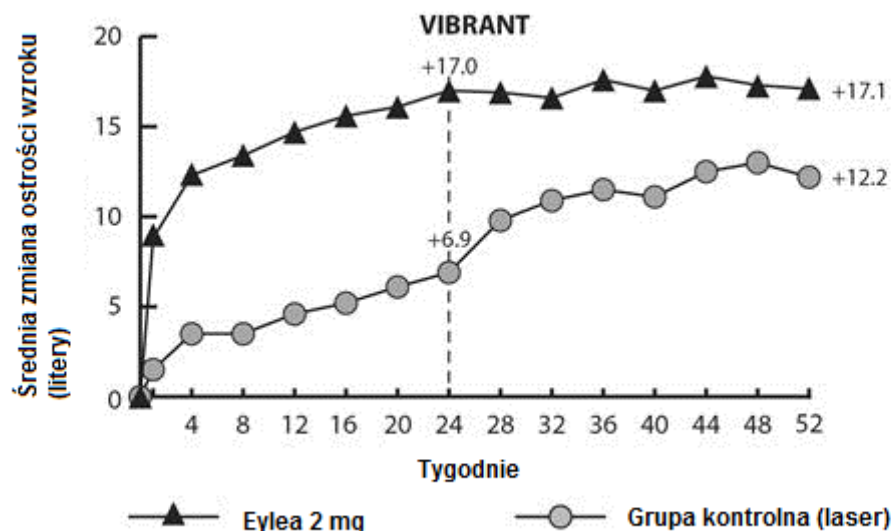
Szczegółowe wyniki analizy danych uzyskanych w badaniu VIBRANT przedstawiono w tabeli 4 i rycinie 3 poniżej.

Tabela 4: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24 i 52 (pełen zestaw analiz z LOCF) uzyskane w badaniu VIBRANT

Kryterium skuteczności	VIBRANT			
	Tydzień 24		Tydzień 52	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktywna kontrola (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktywna kontrola (laser)/ Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Ważona różnica ^{A,B)} (%) (95% CI) Wartość p	26,6% (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Średnia zmiana BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS w porównaniu z wartościami wyjściowymi (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Różnica średniej LS ^{A,C)} (95% CI) Wartość p	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

- ^{A)} Różnica — wynik odjęcia wartości stwierdzonych w grupie kontrolnej poddawanej laseroterapii od wartości stwierdzonych w grupie otrzymującej produkt Eylea 2 mg Q4
- ^{B)} Różnica wraz z 95% CI wyliczone ze schematu wag Mantela-Haenszela z poprawką z względu na region (Ameryka Północna vs Japonia) i kategorię wyjściowej wartości BCVA ($> 20/200$ i $\leq 20/200$)
- ^{C)} Różnica średniej wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) i 95% CI zostały wyliczone w oparciu o model ANCOVA, za efekty stałe przyjąwszy badaną grupę, kategorię wyjściowej wartości BCVA ($> 20/200$ i $\leq 20/200$) i region (Ameryka Północna vs Japonia), a za współzmienną — wyjściową BCVA.
- ^{D)} Począwszy od 24. tygodnia odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami u wszystkich pacjentów w grupie otrzymującej produkt Eylea był wydłużany z 4 do 8 tygodni, i ten schemat dawkowania stosowano do 48. tygodnia badania.
- ^{E)} Począwszy od 24. tygodnia badania pacjenci w grupie poddawanej laseroterapii mogli otrzymać, w razie potrzeby, produkt Eylea, jeśli spełnione było co najmniej jedno kryterium określone w protokole badania do zastosowania takiego leczenia. Łącznie 67 pacjentów w tej grupie otrzymało produkt Eylea w ramach leczenia ratunkowego. Sztynny schemat dawkowania produktu Eylea w ramach leczenia ratunkowego polegał na podaniu pierwszych 3 dawek wynoszących 2 mg w odstępach comiesięcznych i podawaniu następnych dawek w odstępach 8-tygodniowych.
- ^{F)} Nominalna wartość p

Rycina 3: Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS w okresie od punktu początkowego badania do 52. tygodnia badania VIBRANT.



W punkcie początkowym odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki w grupie otrzymującej produkt Eylea i w grupie poddawanej laseroterapii wynosił odpowiednio 60% i 68%. W 24. tygodniu badania proporcje były odpowiednio 80% i 67%. W grupie otrzymującej produkt Eylea odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki utrzymał się do 52. tygodnia badania. W grupie pacjentów poddawanych laseroterapii, którzy począwszy od 24. tygodnia badania kwalifikowali się do leczenia ratunkowego za pomocą produktu Eylea, odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki wzrósł do 78% w 52. tygodniu badania.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania produktu Eylea oceniano w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych (VIVID^{DME} i VISTA^{DME}) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonych z udziałem pacjentów z DME. Łącznie 862 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności, w tym 576 leczonych produktem Eylea. Wiek pacjentów wynosił od 23 do 87 lat (średnio 63 lata). W badaniach dotyczących DME około 47% (268/576) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub starszych, a około 9% (52/576) było w wieku 75 lat lub starszych. Większość pacjentów w obu badaniach stanowili chorzy na cukrzycę typu 2.

W obu badaniach pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1 : 1 : 1 do 1 z 3 grup różniących się stosowanym leczeniem:

- 1) Eylea w dawce 2 mg podawanej co 8 tygodni po początkowym podaniu 5 comiesięcznych wstrzyknięć (Eylea 2Q8),
- 2) Eylea w dawce 2 mg podawanej co 4 tygodnie (Eylea 2Q4),
- 3) grupy leczonej fotokoagulacją laserową (aktywna kontrola).

Począwszy od 24. tygodnia, pacjenci, u których ostrość wzroku uległa pogorszeniu o ustaloną w protokole badania wartość progową, kwalifikowali się do dodatkowego leczenia. Pacjenci z grup leczonych produktem Eylea mogli od tego momentu być dodatkowo poddawani laseroterapii, a pacjenci z grupy kontrolnej mogli od tego momentu otrzymywać dodatkowo produkt Eylea.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności była w obu badaniach średnia zmiana BCVA w 52.

tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej i w obu grupach: Eylea 2Q8 i Eylea 2Q4 stwierdzono statystyczną znamienność i przewagę produktu Eylea nad grupą kontrolną. Korzyść ta utrzymywała się do 100. tygodnia.

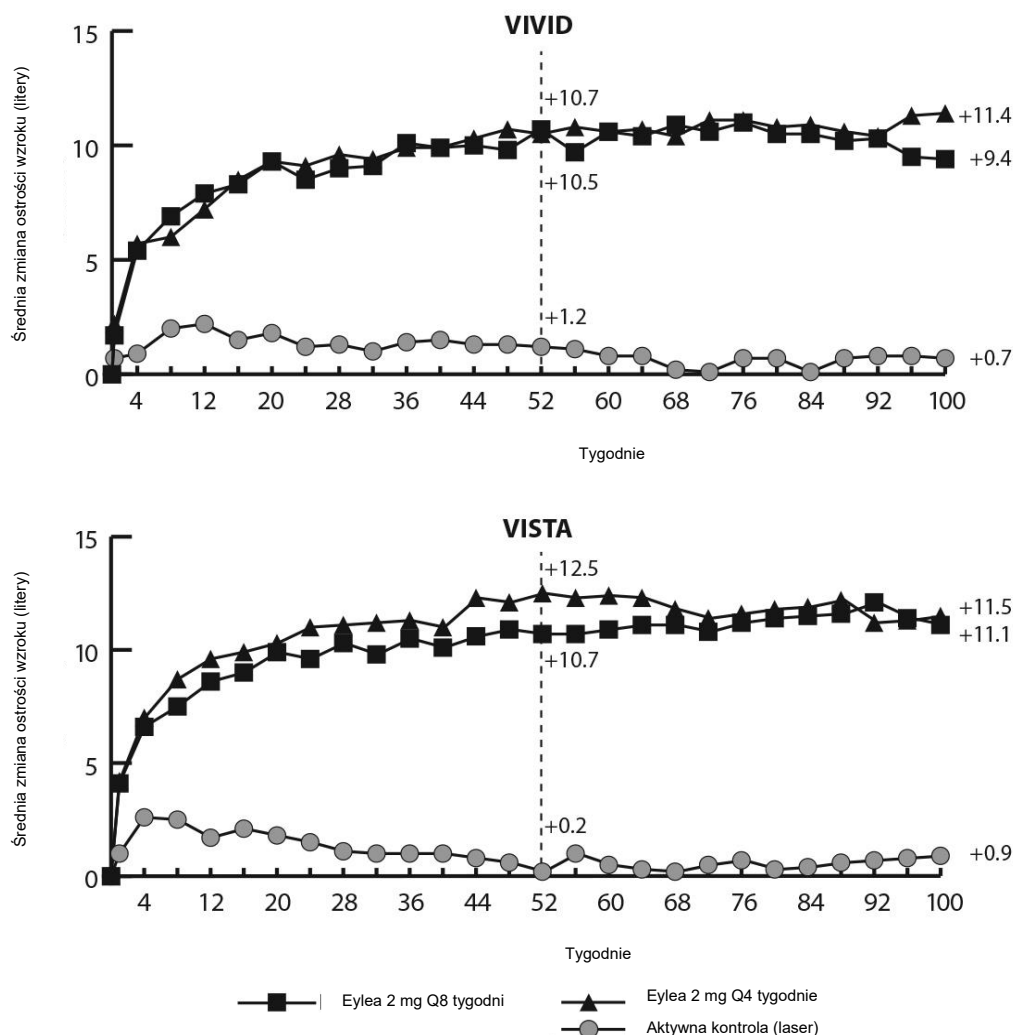
Szczegółowe wyniki uzyskane z analizy badań VIVID^{DME} i VISTA^{DME} zestawiono w tabeli 5 i rycinie 4 poniżej.

Tabela 5: Wyniki w zakresie skuteczności w 52. tygodniu i 100. tygodniu badania VIVID^{DME} i badania VISTA^{DME} (pełen zestaw analiz z LOCF)

Kryteria skuteczności	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. tydzień badania			100. tydzień badania			52. tydzień badania			100. tydzień badania		
	Eylea 2 mg Q8 ^A	Eylea 2 mg Q4	Aktywna kontrola (laser)	Eylea 2 mg Q8 ^A	Eylea 2 mg Q4	Aktywna kontrola (laser)	Eylea 2 mg Q8 ^A	Eylea 2 mg Q4	Aktywna kontrola (laser)	Eylea 2 mg Q8 ^A	Eylea 2 mg Q4	Aktywna kontrola (laser)
	(N = 135)	(N = 136)	(N = 132)	(N = 135)	(N = 136)	(N = 132)	(N = 151)	(N = 154)	(N = 154)	(N=151)	(N=154)	(N = 154)
Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS ^E	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Różnica średniej LS _{B,C,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem wartości wyjściowych	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Skorygowana różnica ^{D,C,E} (97,5% CI)	24% (13,5, 34,9)	23% (12,6, 33,9)		19,0% (8,0, 29,9)	26,1% (14,8, 37,5)		23% (13,5, 33,1)	34% (24,1, 44,4)		20,1% (9,6, 30,6)	25,8% (15,1, 36,6)	

- A Po początkowym podaniu 5 comiesięcznych dawek
- B Wartości średniej wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) oraz granice przedziałów ufności wyliczono w oparciu o model ANCOVA, przyjmując wynik pomiaru BCVA za współzmienną, a badaną grupę za czynnik. Dodatkowo jako czynnik w badaniu VIVID^{DME} uwzględniono region (Europa/Australia vs Japonia), a jako czynnik w badaniu VISTA^{DME} uwzględniono przebycie zawału mięśnia sercowego lub incydentu mózgowonaczyniowego.
- C Różnica - wyniki uzyskane w grupie leczonej produktem Eylea minus wyniki uzyskane w grupie aktywnie kontrolowanej (laser)
- D Różnica wraz z przedziałem ufności (CI) i poziomem istotności statystycznej testu wyliczone ze schematu wag Mantela-Haenszela z poprawką ze względu na region (Europa/Australia vs Japonia) w badaniu VIVID^{DME} i przebycie w przeszłości zawału mięśnia sercowego lub incydentu mózgowonaczyniowego w badaniu VISTA^{DME}
- E BCVA — najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*).
ETDRS — *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
LOCF — metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*)
LS — Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA
CI — przedział ufności

Rycina 4. Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS w okresie od punktu początkowego badania do 100. tygodnia badania w badaniu VIVID^{DME} i badaniu VISTA^{DME}



Efekty leczenia w podgrupach kwalifikujących się do oceny (np. w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, początkową wartość odsetka HbA1c, początkową wartość ostrości wzroku, uprzednie leczenie inhibitorami VEGF) w każdym z badań z osobna oraz w analizie danych połączonych generalnie pokrywały się z wynikami uzyskanymi w populacjach ogólnych.

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, odpowiednio, 36 (9%) i 197 (43%) pacjentów poddawanych było uprzednio leczeniu inhibitorami VEGF z co najmniej 3-miesięcznym okresem wypłukania. Efekty lecznicze w podgrupie pacjentów poddawanych leczeniu inhibitorami VEGF były podobne do stwierdzanych u pacjentów niepoddawanych leczeniu inhibitorami VEGF.

Pacjenci ze zmianami obustronnymi kwalifikowali się do leczenia za pomocą inhibitora VEGF również w drugim oku, jeśli lekarz uznał to za konieczne. W badaniu VISTA^{DME} 217 (70,7%) pacjentów poddawanych leczeniu produktem Eylea otrzymywało obustronne wstrzyknięcia tego produktu do 100. tygodnia, natomiast w badaniu VIVID^{DME} 97 (35,8%) pacjentów poddawanych leczeniu produktem Eylea otrzymywało inny inhibitor VEGF do oka drugiego.

W niezależnym badaniu porównawczym (DRCR.net Protocol T) zastosowano elastyczny schemat dawkowania oparty na ścisłych kryteriach ponownego leczenia na podstawie OCT wzroku. W grupie leczonej afliberceptem (n=224) w tygodniu 52. pacjenci, którym przydzielono ten schemat leczenia, otrzymali średnio 9,2 wstrzyknięcia, co stanowi liczbę zbliżoną do liczby dawek podanych w grupie preparatu Eylea 2Q8 w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, podczas gdy ogólna skuteczność w grupie leczonej afliberceptem w badaniu Protocol T była porównywalna do tej w grupie Eylea 2Q8 w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}. W badaniu Protocol T zaobserwowano średnią poprawę o 13,3 litery, przy czym 42% pacjentów uzyskało poprawę wzroku o co najmniej 15 liter w porównaniu z oceną wyjściową. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że ogólna częstość występowania okulistycznych i nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych (w tym ATE) była porównywalna we wszystkich grupach leczenia w każdym z badań oraz pomiędzy badaniami.

W badaniu VIOLET, 100-tygodniowym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniu, prowadzonym w grupie pacjentów z DME, porównywano trzy różne schematy dawkowania produktu leczniczego Eylea w dawce 2 mg w leczeniu DME, po co najmniej jednym roku leczenia ze stałymi odstępami między dawkami, w którym to roku leczenie rozpoczynano od pięciu kolejnych comiesięcznych dawek, a następnie podawano lek co 2 miesiące. Celem badania była ocena równoważności (non-inferiority) produktu leczniczego Eylea w dawce 2 mg podawanego według schematu „treat-and-extend” (2T&E, w którym utrzymywano co najmniej 8-tygodniowe odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami i stopniowo wydłużano je w zależności od wyników klinicznych i anatomicznych) oraz produktu leczniczego Eylea w dawce 2 mg podawanego w zależności od potrzeby (2PRN, w którym pacjentów obserwowano co 4 tygodnie i w razie potrzeby podawano iniekcję produktu leczniczego, w zależności od wyników klinicznych i anatomicznych), w porównaniu z produktem leczniczym Eylea w dawce 2 mg podawanym co 8 tygodni (2Q8) w drugim i trzecim roku leczenia.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (zmiana BCVA pomiędzy oceną wyjściową i 52. tygodniem) wynosił $0,5 \pm 6,7$ liter w grupie 2T&E oraz $1,7 \pm 6,8$ liter w grupie 2PRN, w porównaniu z $0,4 \pm 6,7$ liter w grupie 2Q8, osiągając statystycznie co najmniej równoważność (non-inferiority) ($p < 0,0001$ dla obu porównań; margines równoważności: 4 litery). Zmiany BCVA pomiędzy oceną wyjściową i 100. tygodniem były zgodne z wynikami uzyskanymi po 52. tygodniach: $-0,1 \pm 9,1$ liter w grupie 2T&E oraz $1,8 \pm 9,0$ liter w grupie 2PRN, w porównaniu z $0,1 \pm 7,2$ liter w grupie 2Q8. Średnia liczba iniekcji podanych w okresie 100. tygodni wyniosła 12,3, 10,0 i 11,5 odpowiednio w grupach 2Q8, 2T&E i 2PRN.

Profil bezpieczeństwa okulistycznego i ogólnoustrojowego we wszystkich trzech grupach terapeutycznych był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w kluczowych badaniach VIVID i VISTA.

W grupie otrzymującej leczenie zgodnie ze schematem 2T&E, zwiększanie i zmniejszanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami było zależne od decyzji badacza; w badaniu zalecano wydłużanie odstępów o 2 tygodnie.

Neowaskularyzacja naczyńwkowa wtórna do krótkowzroczności

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Eylea poddano ocenie w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie maskowanym badaniu kontrolowanym pozorowanym podawaniem produktu, z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów pochodzenia azjatyckiego z CNV wtórną do krótkowzroczności. Łącznie 121 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (90 leczonych produktem Eylea). Wiek pacjentów wynosił od 27 do 83 lat (średnio 58 lat). W badaniu dotyczącym CNV wtórnej do krótkowzroczności około 36% (33/91) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub starszych, a około 10% (9/91) było w wieku 75 lat lub starszych.

Pacjentów losowo przydzielono w proporcji 3:1 do grupy otrzymującej 2 mg produktu Eylea do ciała szklстого lub do grupy otrzymującej pozorowane iniekcje na początku badania z dodatkowymi

wstrzyknięciami podawanymi co miesiąc w przypadku utrzymywania się lub nawrotu choroby do 24. tygodnia, w którym dokonywano oceny głównego punktu końcowego. W 24. tygodniu, pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej pozorowane iniekcje kwalifikowali się do otrzymania pierwszej dawki produktu Eylea. Następnie pacjenci w obu grupach nadal mieli możliwość utrzymywania dodatkowych iniekcji w przypadku utrzymywania się lub nawrotu choroby.

Różnica pomiędzy badanymi grupami była statystycznie istotna i wskazywała na przewagę produktu Eylea w zakresie głównego punktu końcowego (zmiana BCVA) i drugorzędowego punktu końcowego potwierdzającego skuteczność (odsetek pacjentów z poprawą BCVA o 15 liter) w 24. tygodniu w odniesieniu do wartości początkowej. Różnice dotyczące obu punktów końcowych utrzymywały się do 48. tygodnia.

Szczegółowe wyniki analizy danych uzyskanych w badaniu MYRROR przedstawiono w tabeli 6 i rycinie 5 poniżej.

Tabela 6: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24 (pierwotna analiza) i tygodniu 48 (pełen zestaw analiz z LOCF^{A)}) uzyskane w badaniu MYRROR

Kryterium skuteczności	MYRROR			
	24 tygodnie		48 tygodni	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Pozorowane iniekcje (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Pozorowane iniekcje/ Eylea 2 mg (N = 31)
Średnia zmiana BCVA ^{B)} mierzona przy pomocy skali liter ETDRS w porównaniu z wartościami wyjściowymi (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Różnica średniej LS ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Ważona różnica ^{D,F)} (95% CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*)

B) BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

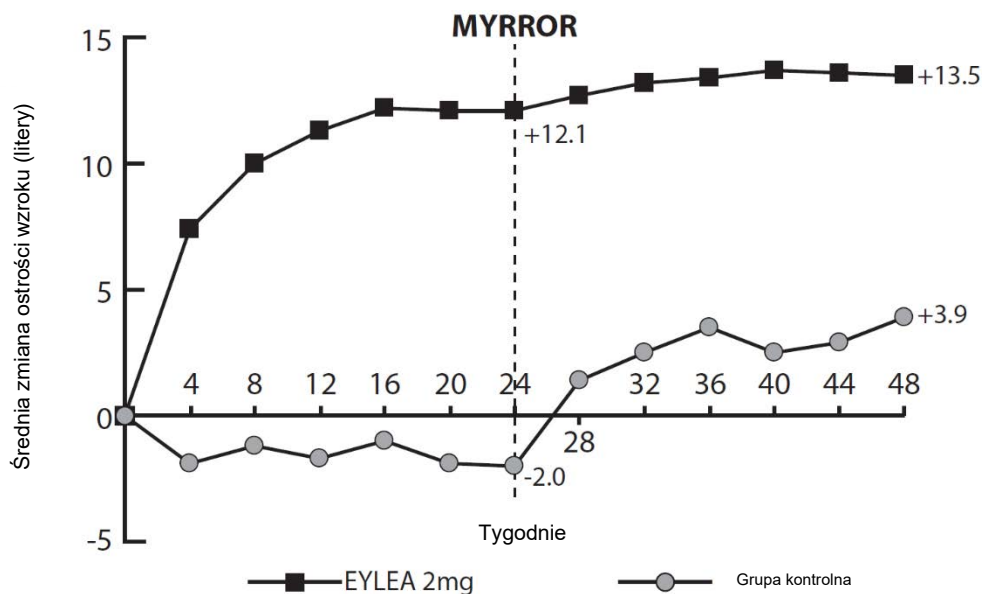
C) Średnia LS: Średnie najmniejszych kwadratów w modelu ANCOVA

D) CI: przedział ufności

E) Różnica średniej LS i 95% CI na podstawie modelu ANCOVA z grupą leczoną i krajem (oznaczenia kraju) jako stałe efekty, a początkową wartością BCVA jako kowariantną

F) Różnicę i 95% CI obliczono przy użyciu testu Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) dostosowanego do kraju (oznaczenia kraju)

Rycina 5: Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości początkowej do 48. tygodnia w zależności od leczonej grupy w badaniu MYRROR (pełen zestaw analiz, LOCF)



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Eylea we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wysiękowej postaci AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Eylea jest podawany bezpośrednio do ciała szklanego, aby uzyskać odpowiedni miejscowy efekt w oku.

Wchłanianie/Dystrybucja

Aflibercept po podaniu do ciała szklanego jest wolno wchłaniany z oka do układu krążenia i występuje w krążeniu ogólnym głównie w formie nieaktywnego, stabilnego kompleksu z VEGF, natomiast tylko „wolny aflibercept” jest zdolny do wiązania endogennego VEGF.

W farmakokinetycznym badaniu cząstkowym z udziałem 6 pacjentów z neowaskularnym AMD i częstym pobieraniem próbek, maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu (ogólnoustrojowe C_{max}) było niskie, średnio około 0,02 mikrograma/ml (zakres od 0 do 0,054) w ciągu 1 do 3 dni po wstrzyknięciu 2 mg leku do ciała szklanego, a dwa tygodnie po podaniu było niewykrywalne u prawie wszystkich pacjentów. Aflibercept podawany do ciała szklanego co 4 tygodnie nie kumuluje się w osoczu.

Na modelach zwierzęcych wykazano, iż średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu jest około 50 do 500 razy niższe od stężenia afliberceptu wymaganego do hamowania aktywności biologicznej ogólnoustrojowego VEGF o 50%, zmiany ciśnienia krwi zaobserwowano po osiągnięciu stężenia około 10 mikrogramów/ml wolnego afliberceptu w krążeniu. Ciśnienie powracało do wartości wyjściowej, gdy poziom spadł poniżej około 1 mikrograma/ml. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników obserwowano, że po podaniu pacjentom do ciała szklanego 2 mg afliberceptu, średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu jest ponad 100 razy niższe niż jego stężenie wymagane do związania połowy ogólnoustrojowego VEGF (2,91 mikrograma/ml). Z tego względu występowanie ogólnoustrojowych efektów farmakodynamicznych, takich jak zmiany ciśnienia krwi, jest mało prawdopodobne.

W farmakokinetycznych badaniach uzupełniających u pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV wtórną do krótkowzroczności średnie wartości C_{max} wolnego afliberceptu w osoczu były podobne i mieściły się w zakresie 0,03–0,05 mikrogramów/ml, a indywidualne wartości nie przekraczały 0,14 mikrogramów/ml. Następnie, zazwyczaj w ciągu tygodnia, wartości stężenia wolnego afliberceptu w osoczu obniżały się do wartości poniżej lub do granicy oznaczalności; u wszystkich pacjentów po 4 tygodniach stężenie przed podaniem kolejnej dawki było nieoznaczalne.

Eliminacja

Ponieważ Eylea jest produktem na bazie białka, nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu.

Wolny aflibercept wiąże VEGF tworząc stabilny, nieaktywny kompleks. Podobnie jak w przypadku innych dużych białek oczekuje się, że zarówno wolny jak i związany aflibercept są usuwane poprzez katabolizm proteolityczny.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań z udziałem produktu Eylea u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Analiza właściwości farmakokinetycznych u pacjentów w badaniu VIEW2, z których 40% miało zaburzenia czynności nerek (24% łagodne, 15% umiarkowane, a 1% ciężkie), nie wykazała różnic w odniesieniu do stężenia aktywnego leku po podaniu do ciała szklanego co 4 lub 8 tygodni.

Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z CRVO w badaniu GALILEO, u pacjentów z DME w badaniu VIVID^{DME} i u pacjentów z CNV wtórną do krótkowzroczności w badaniu MYRROR.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych nad toksycznością dawek wielokrotnych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie ogólnoustrojowe było znacznie większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi po podaniu do ciała szklanego w planowanej dawce klinicznej, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

U małp otrzymujących aflibercept do ciała szklanego przy ogólnoustrojowej ekspozycji przekraczającej maksymalne dawki podawane ludziom, obserwowano nadżerki i owrzodzenia nabłonka oddechowego w małżowinach nosowych. Ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept oparta na C_{max} i AUC była, odpowiednio o około 200 i 700 razy większa w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u ludzi po wstrzyknięciu leku do ciała szklanego w dawce 2 mg. Na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) wynoszącym 0,5 mg/oko u małp ekspozycja ogólnoustrojowa była odpowiednio 42- i 56-krotnie większa w przeliczeniu na C_{max} i AUC.

Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwego działania mutagennego lub rakotwórczego afliberceptu.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu przeprowadzonych na ciężarnych królikach wykazano, że podany dożylnie (3 do 60 mg/kg) jak również podskórnym (0,1 do 1 mg/kg) aflibercept ma wpływ na rozwój wewnątrzmaciczny. Dawki na poziomie NOAEL u samic wynosiły odpowiednio 3 mg/kg lub 1 mg/kg. Nie zidentyfikowano poziomu NOAEL w odniesieniu do rozwoju płodowego. Przy dawce 0,1 mg/kg ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept w oparciu o C_{max} i łączne AUC była odpowiednio o około 17 i 10 razy większa w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u ludzi po podaniu do ciała szklanego dawki 2 mg.

Wpływ na płodność samców i samic oceniano w ramach 6-miesięcznego badania na małpach, którym podawano dożylnie aflibercept w dawkach od 3 do 30 mg/kg. Na wszystkich poziomach dawek obserwowano brak występowania lub nieregularne miesiączki związane ze zmianami w poziomie hormonów płciowych żeńskich oraz zmiany w morfologii i ruchliwości plemników. Na podstawie

C_{max} i AUC w odniesieniu do wolnego afliberceptu podawanego dożylnie w dawce 3 mg/kg ogólnoustrojowa ekspozycja była odpowiednio o około 4 900-krotnie i 1 500-krotnie większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi po podaniu leku do ciała szklстого w dawce 2 mg. Wszystkie zmiany były odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20 (E 432)
Sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH)
Disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH)
Sodu chlorek
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C do 8 °C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką (poniżej 25 °C) do 24 godzin. Po otwarciu fiolki należy zachować warunki aseptyczne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej) i igła z filtrem 18 G. Każda fiolka zawiera objętość ekstrahowalną wynoszącą co najmniej 0,1 ml.
Opakowanie zawiera 1 fiolkę + 1 igłę z filtrem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jedna fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku, wyłącznie do jednego oka.

Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu). Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem.

Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i/lub przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt leczniczy należy usunąć.

Igła z filtrem:

Tępa Igła z Filtrem (do pobierania), nie jest przeznaczona do wstrzykiwania przez skórę.
Nie należy sterylizować Tępej Igły z Filtrem (do pobierania) w autoklawie.
Igła z filtrem jest niepirogenna. Nie należy jej używać, jeżeli opakowanie jednostkowe jest uszkodzone.

Zużytą Tęłą Igłą z Filtrem (do pobierania) należy wyrzucić do zatwierdzonego pojemnika na odpady ostre.

Uwaga: Ponowne użycie igły z filtrem może prowadzić do zakażenia lub innego schorzenia/urazu.

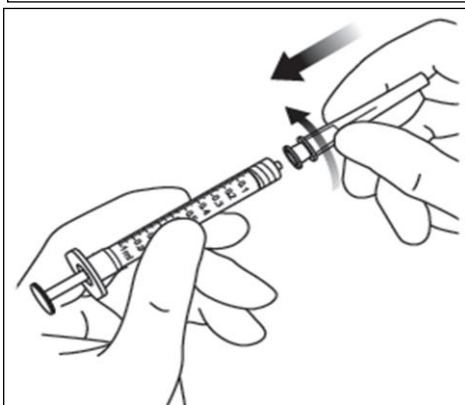
W celu wykonania wstrzyknięcia do ciała szklistego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala.

Instrukcja użycia fiolki:

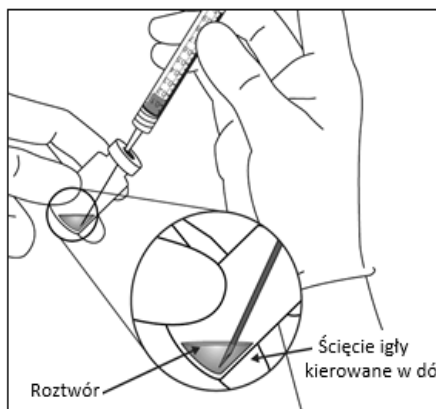
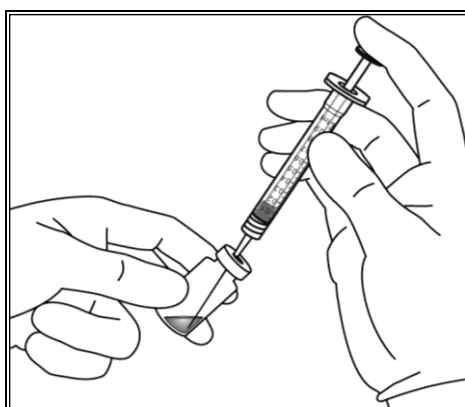
1. Zdjąć plastikowe wieczko i zdezynfekować zewnętrzną stronę gumowego korka fiolki.



2. Dołączyć dostarczoną w pudełku igłę 18 G z 5-mikrometrowym filtrem do 1-mililitrowej jałowej strzykawki z połączeniem Luer-Lock.

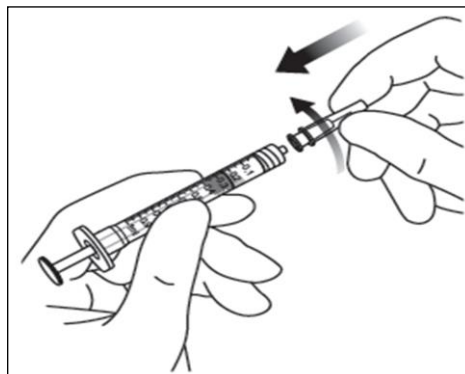


3. Wkłuć igłę z filtrem przez środkową część korka fiolki, aż do jej całkowitego wsunięcia, tak aby igła dotknęła dna fiolki lub dolnej krawędzi fiolki.
4. Zachowując zasady aseptyki, pobrać całą zawartość produktu Eylea z fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, lekko przechyloną w celu ułatwienia całkowitego pobrania zawartości. Aby zapobiec wprowadzeniu powietrza należy upewnić się, że skos igły z filtrem jest zanurzony w płynie. Sukcesywnie nachylać fiolkę w trakcie pobierania płynu utrzymując skos igły z filtrem zanurzony w płynie.

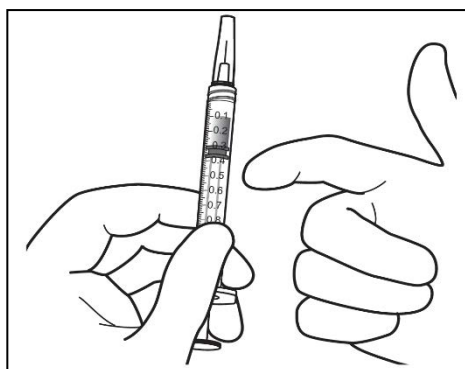


5. Podczas opróżniania fiolki należy wystarczająco odciągnąć trzon tłoka, aby zupełnie opróżnić igłę z filtrem.

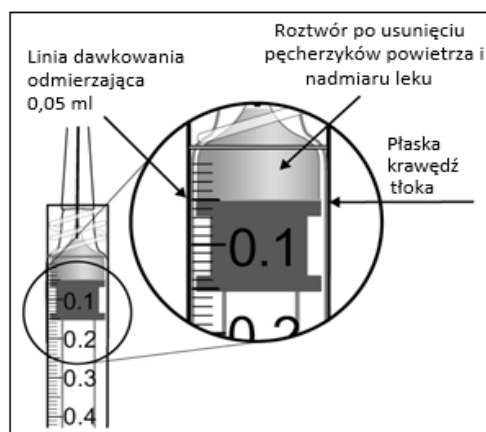
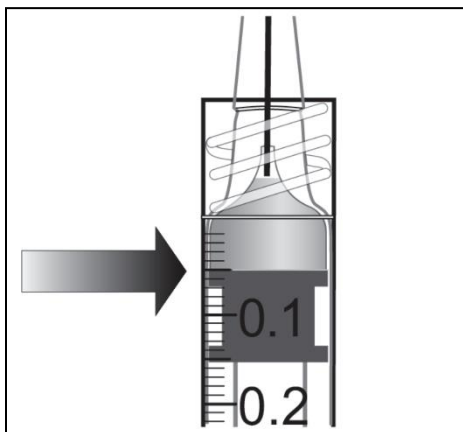
6. Usunąć igłę z filtrem i wyrzucić zgodnie z przepisami.
Uwaga: do wstrzyknięcia do ciała szklanego nie stosować igły z filtrem.
7. Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę 30 G x ½ cala do końcówki Luer-Lock strzykawki.



8. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.



9. Wyeliminować wszystkie pęcherzyki i usunąć nadmiar produktu leczniczego, powoli naciskając tłok, tak aby płaska krawędź końcówki tłoka była zrównana z linią na strzykawce oznaczającą 0,05 ml



10. Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Pozyskiwanie wielu dawek z jednej fiolki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia. Niezużyta pozostałość produktu leczniczego lub odpady należy utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/797/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 lipca 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 114,3 mg afliberceptu*.

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 30,1 mg afliberceptu w 0,263 ml roztworu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 0,07 ml, zawierającej 8 mg afliberceptu.

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 21 mg afliberceptu w 0,184 ml roztworu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 0,07 ml, zawierającej 8 mg afliberceptu.

* Aflibercept jest białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłónki naczyniowej (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanych w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,3 mg polisorbatu 20 (E 432).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, izoosmotyczny roztwór, pH 5,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Eylea jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD, ang. *neovascular (wet) Age-related Macular Degeneration*) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (gałęzi, żyły środkowej i żył obejmujących połowę siatkówki) (ang. *Retinal Vein Occlusion*, RVO) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Eylea musi być podawany wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

Dawkowanie

nAMD i DME

Zalecana dawka to 8 mg afliberceptu, co odpowiada 0,07 ml roztworu. Dawkowanie jest takie samo dla wskazań nAMD i DME. Dawka 8 mg wymaga użycia produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml.

Pacjentom rozpoczynającym leczenie, produkt leczniczy Eylea podaje się zaczynając od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Odstępy między wstrzyknięciami można następnie wydłużać do stosowania co 4 miesiące na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. W dalszej kolejności odstępy między dawkami można wydłużać do 6 miesięcy, na przykład stosując schemat dawkowania „treat-and-extend”, pod warunkiem zachowania stabilnych parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych (patrz punkt 5.1).

W przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni produktem Eylea 40 mg/ml lub innymi inhibitorami VEGF i przechodzą na produkt Eylea 114,3 mg/ml, schemat leczenia może różnić się od schematu stosowanego u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni. Odstępy między dawkami należy ustalić na podstawie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych (patrz punkt 5.1).

- U pacjentów ze stabilnymi parametrami wzrokowymi i anatomicznymi, wcześniejsze interwały leczenia mogą być utrzymywane lub wydłużane po pierwszym wstrzyknięciu produktu Eylea 114,3 mg/ml, na przykład w ramach schematu dawkowania „treat-and-extend”.
- U pacjentów z suboptymalnymi parametrami wzrokowymi i/lub anatomicznymi, leczenie produktem Eylea 114,3 mg/ml może rozpocząć się od 1 wstrzyknięcia miesięcznie przez maksymalnie 3 kolejne dawki, po czym nastąpi dostosowanie interwałów wstrzyknięć, na przykład w ramach schematu dawkowania „treat-and-extend”.

W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych odstęp między kolejnymi dawkami należy odpowiednio skracać według uznania lekarza. Odstęp pomiędzy dwoma wstrzyknięciami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.

Jeśli wyniki parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych wskazują, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuacji leczenia, należy przerwać podawanie Eylea 114,3 mg/ml.

Eylea w miesięcznych dawkach 8 mg nie była badana przez więcej niż 3 kolejne dawki w badaniach PULSAR (nAMD) i PHOTON (DME). Dostępne dane wspierają podawanie więcej niż 3 kolejnych miesięcznych dawek u niektórych pacjentów, jednak dane te są obecnie ograniczone. Częstość wizyt kontrolnych powinna zależeć od stanu pacjenta i uznania lekarza. Zdarzenia, w których należy wstrzymać leczenie, opisano w punkcie 4.4.

RVO

Zalecana dawka to 8 mg afliberceptu, co odpowiada 0,07 ml roztworu. Dawka 8 mg wymaga użycia produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml.

Pacjentom rozpoczynającym leczenie, produkt leczniczy Eylea podaje się, zaczynając od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Odstępy między wstrzyknięciami można następnie wydłużać na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych (patrz punkt 5.1).

W przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml lub innymi inhibitorami VEGF i przechodzą na produkt leczniczy Eylea 114,3 mg/ml, schemat leczenia może różnić się od schematu stosowanego u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni. Odstępy

między dawkami należy ustalić na podstawie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych (patrz punkt 5.1).

- U pacjentów ze stabilnymi parametrami wzrokowymi i anatomicznymi, wcześniejsze interwały leczenia mogą być utrzymywane lub wydłużane po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml, na przykład w ramach schematu dawkowania „treat-and-extend”.
- U pacjentów z suboptymalnymi parametrami wzrokowymi i/lub anatomicznymi, leczenie produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml może rozpocząć się od 1 wstrzyknięcia miesięcznie przez maksymalnie 3 kolejne dawki, po czym nastąpi dostosowanie interwałów wstrzyknięć, na przykład w ramach schematu dawkowania „treat-and-extend”.

W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych odstęp między kolejnymi dawkami należy odpowiednio skracać według uznania lekarza (patrz punkt 5.1). Odstęp pomiędzy dwoma wstrzyknięciami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.

Jeśli wyniki parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych wskazują, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuacji leczenia, podawanie Eylea 114,3 mg/ml powinno zostać przerwane.

Częstość wizyt kontrolnych powinna zależeć od stanu pacjenta i uznania lekarza. Zdarzenia, w których należy wstrzymać leczenie, opisano w punkcie 4.4.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specyficznych badań u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki produktu leczniczego Eylea w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki produktu leczniczego Eylea w tej grupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Produkt leczniczy Eylea 114,3 mg/ml nie ma odpowiedniego zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniach nAMD, DME i RVO.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Eylea jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego.

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego, zgodnie z medycznymi standardami i obowiązującymi wytycznymi. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość, m.in. stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania (np. powidon jodowany na skórę w okolicy oka, na powiekę i powierzchnię gałki ocznej). Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk oraz użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub odpowiednika).

Iglę iniekcyjną należy wprowadzić do jamy ciała szklistego 3,5 do 4,0 mm za rąbką rogówki, unikając południka poziomego i kierując się w stronę środka gałki ocznej. Następnie podaje się objętość iniekcji 0,07 ml. Kolejne iniekcje należy podawać w inne miejsca twardówki.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklistego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może polegać na kontroli ukrwienia tarczy nerwu wzrokowego lub mierzeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego. W razie potrzeby powinien być dostępny sterylny sprzęt do paracentezy.

Po zabiegu wstrzyknięcia do ciała szklistego należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie).

Każdą fiolkę lub ampułkostrzykawkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy.
- Czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego

Wstrzyknięcia do ciała szklistego, włączając wstrzyknięcie produktu leczniczego Eylea, mogą wiązać się z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, stanu zapalnego wewnątrz gałki ocznej, odwarstwienia siatkówki, przedarcia siatkówki oraz zaćmy urazowej (patrz punkt 4.8). Podczas podawania produktu leczniczego Eylea należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Pacjenta należy poinstruować o konieczności niezwłocznego zgłaszania jakichkolwiek objawów, które mogłyby sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej lub którekolwiek z innych zdarzeń wymienionych powyżej.

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego

Obserwowano przemijający wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym także produktu leczniczego Eylea (patrz punkt 4.8). Należy w odpowiedni sposób monitorować zarówno ciśnienie wewnątrzgałkowe, jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego i w razie potrzeby zastosować odpowiednie postępowanie. Należy zastosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać produktu leczniczego Eylea, gdy ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg).

Immunogenność

Ponieważ aflibercept jest produktem białkowym, może wywoływać odczyny immunologiczne (patrz punkt 5.1). Należy poinstruować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe stanu zapalnego wewnątrz gałki, ocznej tzn. ból, światłowstręt lub zaczerwienienie, gdyż mogą to być objawy świadczące o nadwrażliwości.

Działania ogólnoustrojowe

Po wstrzyknięciu doszkliskowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane, m.in. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo–zatorowe i istnieje teoretyczne ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF (patrz punkt 4.8).

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w leczeniu pacjentów z nAMD, DME i RVO, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu, przemijający

napad niedokrwienny mózgu lub zawał mięśnia sercowego. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w okresie stosowania tego produktu leczniczego.

Leczenie obustronne

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Eylea 114,3mg/ml podawanego jednocześnie do obojga oczu (patrz punkt 5.1). Jeśli jednocześnie wykonywane jest leczenie obojga oczu, może to spowodować zwiększone narażenie ogólnoustrojowe, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF

Istnieją ograniczone dane na temat jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Eylea z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (ogólnoustrojowego lub miejscowego – do oka) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Odstąpienie od leczenia

Należy odstąpić od leczenia w następujących przypadkach:

- pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
- przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory plamki w stadium 3 lub 4;
- pęknięcie siatkówki;
- wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach wewnątrzgałkowych.

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

Do czynników ryzyka mogących prowadzić do przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu nAMD lekami anty-VEGF należy rozległe i (lub) wysokie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie afliberceptem, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu doszklistkowym produktu Eylea 114,3 mg/ml (patrz punkt 4.6).

Populacje pacjentów, u których uzyskano ograniczone dane

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu produktem leczniczym Eylea pacjentów chorych na cukrzycę z odsetkiem HbA1c przekraczającym 12% bądź z proliferacyjną retinopatią cukrzycową.

Produktu leczniczego Eylea nie badano u pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi ani u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki czy obecność otworu plamki. Nie ma także doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Eylea w leczeniu chorych na cukrzycę z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Opisane powyżej braki informacji powinny być brane pod uwagę przez lekarza podczas stosowania produktu leczniczego Eylea u tych pacjentów.

Ważne informacje o niektórych składnikach

Produkt leczniczy zawiera 0,021 mg polisorbátu 20 w każdej dawce 0,07 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu doszklistkowym produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania afliberceptu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane dotyczące ludzi aflibercept może nieznacznie przenikać do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Aflibercept jest dużą cząsteczką białka i oczekuje się, że ilość leku wchłoniętego przez niemowlę będzie minimalna. Wpływ afliberceptu na noworodka/niemowlę karmione piersią jest nieznan.

Jako środek ostrożności nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu Eylea 114,3 mg/ml.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach z wysoką ekspozycją ogólnoustrojową wskazują, że aflibercept może upośledzać płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wstrzyknięcie produktu leczniczego Eylea wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów mogą wystąpić przejściowe zaburzenia widzenia związane z zabiegiem wstrzyknięcia lub badaniem oczu. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu odzyskania prawidłowych funkcji wzrokowych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane, obejmowały: zaćmę (7,1%), wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (3,8%), krwotok siatkówkowy (2,8%), krwotok do ciała szklistego (1,1%), zaćmę podtorebkową (0,6%), przedarcie siatkówki (0,5%), zaćmę jądrową (0,4%) i odwarstwienie siatkówki (0,4%).

Najczęstsze działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml obejmowały: zaćmę (7,1%), zmniejszoną ostrość widzenia (4,3%), krwotok spojówkowy (4,0%), wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (3,8%), odłączenie ciała szklistego (3,5%), męty w ciele szklistym (3,2%) i krwotok siatkówkowy (2,8%).

Profil bezpieczeństwa obserwowany w 4 badaniach klinicznych był podobny u pacjentów leczonych produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml (N = 1 808) i Eylea 40 mg/ml (N = 857) oraz u pacjentów z nAMD, DME i RVO.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W 4 badaniach klinicznych II/III fazy (CANDELA, PULSAR, PHOTON, QUASAR) populację objętą oceną bezpieczeństwa stanowiło łącznie 1 808 pacjentów leczonych produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml przez okres do 96 tygodni.

Dane dotyczące bezpieczeństwa, przedstawione poniżej, obejmują wszystkie zgłoszone działania niepożądane z potencjalną możliwością związku przyczynowego z zabiegiem wstrzyknięcia produktu leczniczego lub produktem leczniczym.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych.

Tabela 1: Wszystkie pojawiające się w trakcie leczenia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nAMD, DME lub RVO leczonych produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml w badaniach II/III fazy lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość*
Zaburzenia oka	Często	Zaćma, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, męty w ciele szklistym, odłączenie ciała szklistego, krwotok do ciała szklistego, krwotok siatkówkowy, zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, krwotok spojówkowy, punktowe zapalenie rogówki, otarcie rogówki
	Niezbyt często	Odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie ciała szklistego, zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, nadżerka rogówki, niewyraźne widzenie, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oku, zwiększone łzawienie, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, przekrwienie spojówek, zmętnienia soczewki, obrzęk powieki, przekrwienie gałki ocznej, podrażnienie w miejscu iniekcji, zwyrodnienie siatkówki, obrzęk rogówki
	Rzadko	Słepota, zapalenie wnętrza gałki ocznej, podrażnienie powiek, zapalenie naczyń siatkówki
	Nieznana	Zapalenie twardówki**, okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki****

* Raporty dotyczące nadwrażliwości, w tym wysypka, świąd i pokrzywka.

** Na podstawie raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml można się również spodziewać występowania następujących działań niepożądanych produktu leczniczego Eylea 40 mg/ml: nieprzyjemne uczucie w oku, ubytek nabłonka rogówki, rozbłyski w komorze przedniej, zaćma urazowa, ropostek, ciężkie reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z klasą produktów

Tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe (ang. *Arterial Thromboembolic Events*, ATEs) są działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z ogólnoustrojową inhibicją VEGF.

Po doszkliskowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia ATEs, w tym udaru mózgu i zawału serca. W badaniach klinicznych z zastosowaniem afliberceptu, z udziałem pacjentów z nAMD, DME i RVO obserwowano niską częstość występowania ATEs i nie wykazano znaczących różnic między grupami poddanymi leczeniu produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml a grupami kontrolnymi leczonymi produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie zwiększoną objętością wstrzyknięcia może zwiększyć ciśnienie wewnątrzgałkowe. Dlatego też w razie przedawkowania należy monitorować ciśnienie wewnątrzgałkowe, a jeżeli lekarz prowadzący uzna to za niezbędne, należy rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkty 4.4 i 6.6).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne / Środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA05.

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1.

Aflibercept jest produkowany w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Mechanizm działania

Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność komórek śródbłónka naczyń. VEGF działa za pośrednictwem dwóch receptorów kinaz tyrozynowych, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłónka. PlGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. PlGF może działać niezależnie, aktywując VEGFR-1 jako promotor odpowiedzi zapalnej w siatkówce i wiadomo, że jego stężenie wzrasta w stanach patologicznych, takich jak nAMD, retinopatia cukrzycowa (ang. *Diabetic Retinopathy*, DR), DME i niedrożność żyły siatkówki (ang. *Retinal Vein Occlusion*, RVO).

Działanie farmakodynamiczne

Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF.

W badaniach na zwierzętach aflibercept może zapobiegać patologicznej neowaskularyzacji i przeciekom naczyniowym w wielu różnych modelach chorób oczu.

nAMD

Wysiękowa postać nAMD charakteryzuje się patologiczną neowaskularyzacją naczyniówkową (ang. *Choroidal Neovascularisation*, CNV). Wyciek krwi i płynu z CNV może spowodować obrzęk siatkówki i (lub) krwawienie podsiatkówkowe lub wewnątrzsiatkówkowe, co prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku.

Efekty farmakodynamiczne afliberceptu 114,3 mg/ml podawanego co 12 (8Q12) i co 16 (8Q16) tygodni opisano w porównaniu z afliberceptem 40 mg/ml podawanym co 8 tygodni (2Q8) we wskazaniu nAMD. Efekty te przedstawiono jako zmianę wielkości CNV od wartości wyjściowej do 12. tygodnia; zmianę całkowitego obszaru zmiany od wartości wyjściowej do 48., 60. i 96. tygodnia; oraz zmianę centralnej grubości siatkówki (CRT) od wartości wyjściowej.

W połączonej grupie pacjentów leczonych 8Q12 lub 8Q16 zmniejszenie wielkości CNV (średnia LS, w oparciu o model mieszany dla powtarzanych pomiarów [ang. *Mixed Model for Repeated Measurements*, MMRM]) w 12. tygodniu wynosiło -1,63 mm² w porównaniu do -1,17 mm² u pacjentów leczonych 2Q8.

Efekty farmakodynamiczne utrzymywały się na ogół do 156. tygodnia.

Tabela 2: Parametr farmakodynamiczny (populacja objęta pełną analizą) w badaniu PULSAR

Wyniki skuteczności	Tydzień	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Zmiana całkowitego obszaru CNV od wartości wyjściowej [mm²]				
Średnia LS ^A	12	-0,55		-0,30
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
Średnia LS (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Różnica w średniej LS (95% CI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
Średnia LS (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Różnica w średniej LS (95% CI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
Średnia LS (SE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Różnica w średniej LS (95% CI) ^{A,B}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^A Średnia LS, CI i wartość p na podstawie MMRM z wyjściowym pomiarem jako współzmienną, grupą leczenia jako czynnikiem, wizytą i zmiennymi stratyfikacyjnymi używanymi do randomizacji (region geograficzny, kategorię wyjściową BCVA) jako czynnikami stałymi, a także warunkami dla interakcji między wyjściowym pomiarem a wizytą oraz dla interakcji między leczeniem a wizytą.

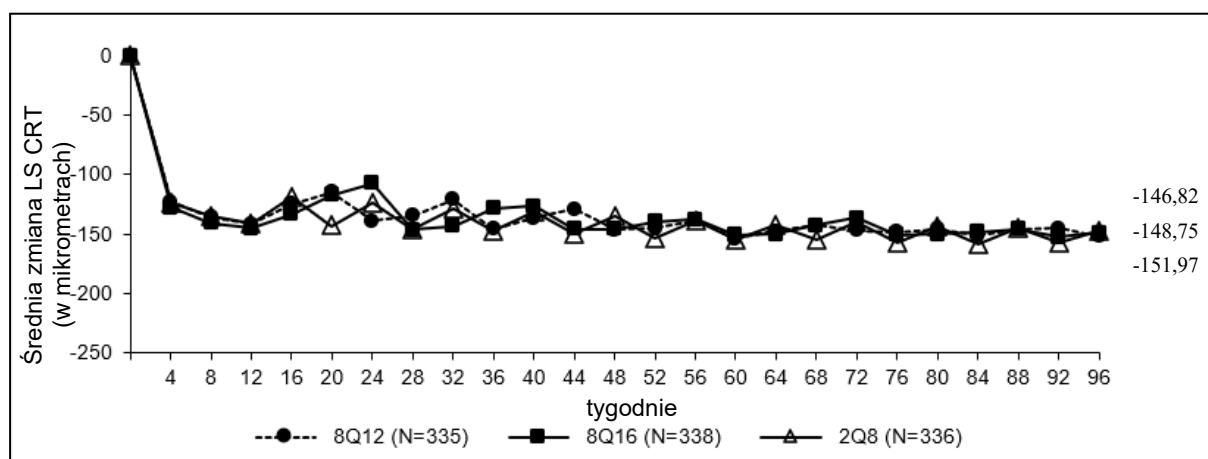
^B Bezwzględna różnica to odpowiednio grupa Eylea 8Q12 lub 8Q16 minus grupa 2Q8.

CI: Przedział ufności

LS: Najmniejszy kwadrat

SD: Odchylenie standardowe

SE: Błąd standardowy

Rycina 1: Średnia zmiana LS (ang. *Least Square*, LS) grubości centralnej części siatkówki (ang. *Central Retinal Thickness*, CRT) względem wartości początkowej do 96. tygodnia (populacja objęta pełną analizą) w badaniu PULSAR

DME

Cukrzycowy obrzęk plamki charakteryzuje się wzrostem przepuszczalności naczyń i uszkodzeniem naczyń włosowatych siatkówki, co może prowadzić do pogorszenia ostrości widzenia.

Efekty farmakodynamiczne afliberceptu 114,3 mg/ml podawanego co 12 (8Q12) i co 16 (8Q16) tygodni opisano w porównaniu z afliberceptem 40 mg/ml podawanym co 8 tygodni (2Q8) we wskazaniu DME. Efekty te przedstawiono jako zmianę obszaru przecieku od wartości wyjściowej do tygodni 48, 60 i 96.

Efekty farmakodynamiczne utrzymywały się na ogół do 156. tygodnia.

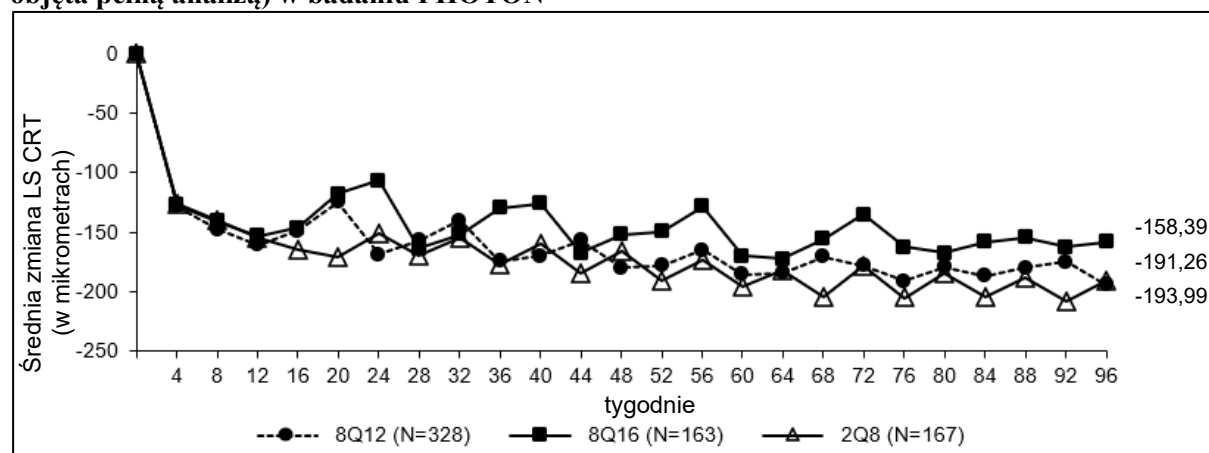
Tabela 3: Parametr farmakodynamiczny (populacja objęta pełną analizą) w badaniu PHOTON

Wyniki skuteczności	Tydzień	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Zmiana obszaru przecieku^A w stosunku do wartości wyjściowej [mm²]				
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	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 w angiografii fluoresceinowej

SD: Odchylenie standardowe

Rycina 2: Średnia zmiana LS (ang. *Least Square*, LS) grubości centralnej części siatkówki (ang. *Central Retinal Thickness*, CRT) względem wartości początkowej do 96. tygodnia (populacja objęta pełną analizą) w badaniu PHOTON



Immunogenność

Po podawaniu produktu Eylea 114,3 mg/ml przez okres do 96 tygodni u 2,5% do 4,4% pacjentów leczonych z powodu DME i nAMD wykryto pojawiające się przeciwciała przeciwko produktowi Eylea 114,3 mg/ml. Nie zaobserwowano wpływu przeciwciał przeciwciałekowych na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo.

RVO

W przebiegu RVO dochodzi do niedokrwienia siatkówki, które daje sygnał do uwalniania VEGF, co z kolei destabilizuje połączenia zamykające i sprzyja proliferacji komórek śródbłonna. Zwiększenie ekspresji VEGF wiąże się z uszkodzeniem bariery krew-siatkówka, a ta zwiększona przepuszczalność naczyń powoduje obrzęk siatkówki, stymulację wzrostu komórek śródbłonna i neowaskularyzację.

Tabela 4: Parametr farmakodynamiczny (populacja objęta pełną analizą) w badaniu QUASAR

Wyniki skuteczności	Tydzien	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Zmiana CRT w stosunku do wartości wyjściowej [mikrometry]			
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	36	-365,9 (239,9)	-397,3 (257,7)
Średnia LS (SE) ^A		-370,9 (3,1)	-370,8 (3,9)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{A,B}		-0,1(-10,0; 9,8)	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	64	-355,5 (239,5)	-373,0 (252,1)
Średnia LS (SE) ^A		-361,1 (4,3)	-353,7 (5,2)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{A,B}		-7,4 (-20,7; 5,9)	

^A Średnia LS, CI i wartość p na podstawie MMRM z wyjściowym pomiarem CRT jako współzmienną, grupą leczenia jako czynnikiem, wizytą i zmiennymi stratyfikacyjnymi

używanych do randomizacji (region geograficzny, kategoriowa wyjściowa BCVA i typ RVO) jako czynnikami stałymi, a także warunkami dla interakcji między wyjściowym pomiarem CRT a wizytą oraz dla interakcji między leczeniem a wizytą.

^B Bezwzględna różnica to odpowiednio grupa Eylea 8Q8/3 minus grupa 2Q4.

CI: Przedział ufności

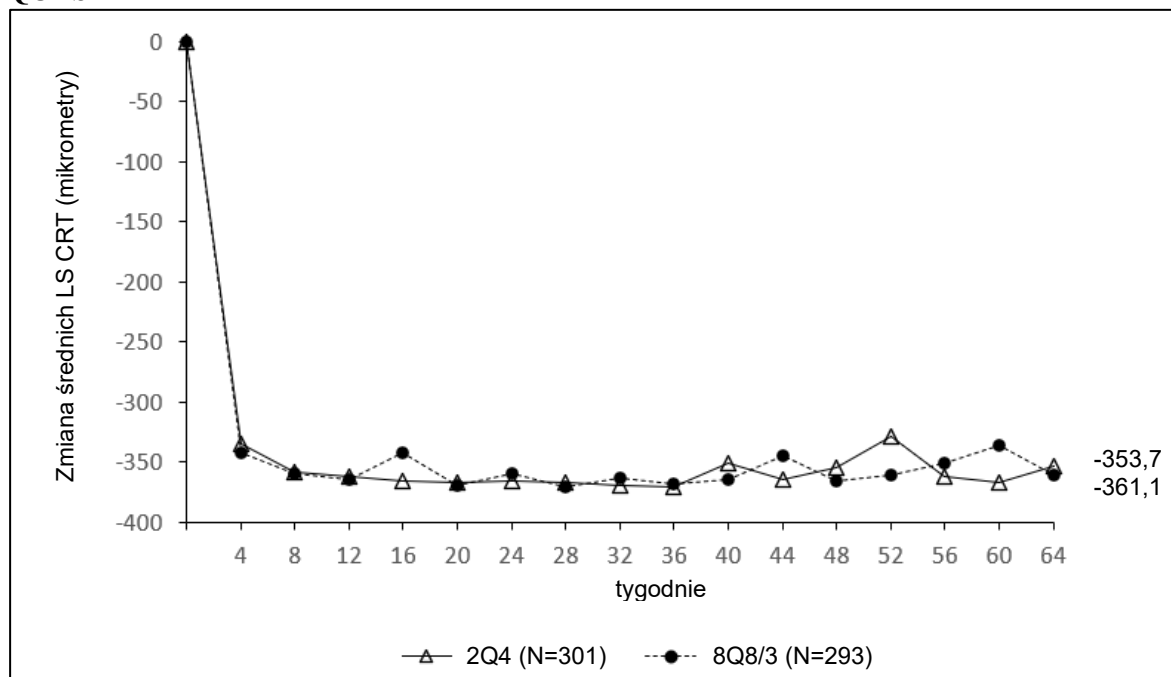
CRT: Grubość centralnej części siatkówki

LS: Najmniejszy kwadrat

SD: Odchylenie standardowe

SE: Błąd standardowy

Rycina 3: Zmiana średnich LS grubości centralnej części siatkówki (CRT) w porównaniu z wartościami wyjściowymi do 64. tygodnia (populacja objęta pełną analizą) w badaniu QUASAR



Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

nAMD

Cele badania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu (PULSAR) z zastosowaniem podwójnego maskowania i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z nAMD.

Pierwszorzędowym celem było ustalenie czy leczenie produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml w odstępach 12 (8Q12) lub 16 (8Q16) tygodni zapewnia nie gorszą zmianę BCVA w porównaniu z leczeniem produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml co 8 tygodni u pacjentów z nAMD.

Drugorzędowymi celami było określenie wpływu produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml w porównaniu z produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml na anatomiczne i inne wzrokowe parametry odpowiedzi oraz ocena bezpieczeństwa, immunogenności i farmakokinetyki afliberceptu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) mierzonej za pomocą punktacji literowej w badaniu wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (ETDRS) w 48. tygodniu. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były zmiana BCVA w stosunku do wartości wyjściowej w 60. tygodniu oraz odsetek pacjentów bez płynu śródsiatkówkowego (IRF) i płynu podsiatkówkowego (SRF) w centralnym podpolu w 16. tygodniu.

Kolejnymi drugorzędowymi punktami końcowymi były między innymi odsetek pacjentów uzyskujących co najmniej 15 liter w BCVA w stosunku do wartości wyjściowej w 48. tygodniu, odsetek pacjentów uzyskujących wynik literowy ETDRS wynoszący co najmniej 69 (przybliżony ekwiwalent 20/40 w skali Snellena) w 48. tygodniu oraz zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku kwestionariusza National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) w 48. tygodniu.

W badaniu PULSAR leczono łącznie 1009 pacjentów. Pacjentów przydzielono w stosunku 1:1:1 do 1 z 3 równoległych grup leczonych:

1. produkt leczniczy Eylea 114,3 mg/ml podawany co 12 tygodni (8Q12),
2. produkt leczniczy Eylea 114,3 mg/ml podawany co 16 tygodni (8Q16),
3. produkt leczniczy Eylea 40 mg/ml podawany co 8 tygodni (2Q8).

Wszyscy pacjenci otrzymali 3 wstrzyknięcia początkowe przypisanej dawki w odstępach 4-tygodniowych.

Zgodnie z protokołem badania odstęp 8Q12 i 8Q16 w grupach miał zostać skrócony, jeśli spełnione zostały obydwa poniższe kryteria:

1. utrata >5 liter w BCVA od 12. tygodnia oraz,
2. wzrost grubości centralnej siatkówki (CRT) >25 mikrometrów od 12. tygodnia lub nowy krwotok do dołka środkowego lub nowa neowaskularyzacja dołka środkowego.

Ponadto, począwszy od 52. tygodnia, zgodnie z protokołem badania, pacjenci w grupach 8Q12 i 8Q16, u których utrzymano lub skrócono odstęp w 1. roku, kwalifikowali się do wydłużania odstępu (o 4 tygodnie), jeśli spełnione zostały poniższe kryteria:

1. utrata <5 liter w BCVA od 12. tygodnia oraz,
2. brak płynu w centralnym podpołu w OCT oraz,
3. brak nowego wystąpienia krwotoku do dołka środkowego lub neowaskularyzacji dołka środkowego.

W przypadku pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów skrócenia lub wydłużenia odstępu, zachowano odstęp między dawkami. Minimalny odstęp pomiędzy wstrzyknięciami wynosił 8 tygodni we wszystkich grupach.

Pacjenci z chorobą obuoczną kwalifikowali się do leczenia produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml lub innym produktem leczniczym anty-VEGF w drugim oku.

Charakterystyka pacjentów na początku badania

Wiek pacjentów wahał się od 50 do 96 lat, ze średnią 74,5 roku.

Około 92% (309/335) i 87% (295/338) pacjentów randomizowanych odpowiednio do grup 8Q12 i 8Q16 było w wieku 65 lat lub starszych, a około 51% (172/335) i 51% (171/338) było w wieku 75 lat lub starszych.

Wyniki

Pacjenci z grup 8Q12, 8Q16 i 2Q8, którzy ukończyli 48. tydzień, otrzymali medianę (średnią) odpowiednio 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) i 7,0 (6,9) iniekcji.

W 48. tygodniu w grupie 8Q12 79,4% pacjentów utrzymywało odstępy Q12, podczas gdy w grupie 8Q16 76,6% pacjentów utrzymywało odstępy Q16.

Pacjenci z grup 8Q12, 8Q16 i 2Q8, którzy ukończyli 60. tydzień, otrzymali medianę (średnią) odpowiednio 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) i 9,0 (8,8) iniekcji.

W 60. tygodniu u 43,1% pacjentów z grupy 8Q12 wydłużono odstęp między iniekcjami do 16 tygodni, a u 38,5% pacjentów z grupy 8Q16 wydłużono odstęp między iniekcjami do 20 tygodni.

Pacjenci w grupach 8Q12, 8Q16 i 2Q8, którzy ukończyli 96. tydzień, otrzymali medianę (średnią) odpowiednio 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) i 13,0 (12,8) iniekcji.

W 96. tygodniu w połączonych grupach 8Q12 i 8Q16 71,0% pacjentów osiągnęło odstępy między iniekcjami ≥16 tygodni, 46,8% pacjentów osiągnęło odstępy między iniekcjami ≥20 tygodni, a 27,8% pacjentów osiągnęło odstępy między iniekcjami wynoszące 24 tygodnie, przy jednoczesnym utrzymaniu wyników dotyczących parametrów wzrokowych i anatomicznych.

Wykazano, że leczenie 8Q12 i 8Q16 nie było gorsze oraz, że było klinicznie równoważne leczeniu 2Q8 pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności „średnia zmiana BCVA w 48. tygodniu” i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego skuteczności „średnia zmiana BCVA w 60. tygodniu”. Efekt leczenia lekiem Eylea 114,3 mg/ml w postaci średniej zmiany BCVA utrzymywał się do 96. tygodnia.

Ponadto wykazano, że leczenie produktem leczniczym Eylea (połączone grupy 8Q12 i 8Q16) było lepsze od leczenia produktem 2Q8 pod względem kluczowego drugorzędowego punktu końcowego skuteczności „odsetek pacjentów bez płynu śródsiatkówkowego (IRF) i bez płynu podsiatkówkowego (SRF) w centralnym podpołu w 16. tygodniu” (patrz tabela 5).

Tabela 5: Wyniki skuteczności w badaniu PULSAR

Wyniki skuteczności	Tydzień	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Zmiana BCVA w stosunku do wartości wyjściowej mierzona za pomocą punktacji literowej ETDRS ^D				
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Średnia LS (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
Wartość p (jednostronny test non inferiority z marginesem 4 liter) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Średnia LS (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
Wartość p (jednostronny test non inferiority z marginesem 4 liter) ^{A,B}		0,0002	<0,0001	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Średnia LS (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{A,B}		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Pacjenci bez IRF i SRF w centralnym podpołu ^D				
Odsetek (LOCF)	16	63,3%		51,6%
Skorygowana różnica w odsetkach (95% CI) ^{B,C}		11,7% (5,3%; 18,2%)		
Wartość p (jednostronny test wyższości) ^{B,C}		0,0002		
Odsetek (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Skorygowana różnica w odsetkach (95% CI) ^{B,C}		11,7% (4,5%; 18,9%)	7,5% (0,1%; 14,8%)	
Odsetek (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Skorygowana różnica w odsetkach (95% CI) ^{B,C}		0,0% (-6,6%; 6,7%)	-2,2% (-8,9%; 4,4%)	
Odsetek (LOCF)	96	69,6%	63,6%	66,5%
Skorygowana różnica w odsetkach (95% CI) ^{B,C}		3,0% (-4,1%; 10,1%)	-3,0% (-10,2%; 42%)	
Pacjenci osiągający wynik literowy ETDRS co najmniej 69 (przybliżony ekwiwalent 20/40 w skali Snellena) ^D				
Odsetek (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Skorygowana różnica w odsetkach (95% CI) ^{B,C}		-0,2% (-6,6%; 6,2%)	-2,2% (-8,4%; 4,0%)	
Odsetek (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Skorygowana różnica w odsetkach (95% CI) ^{B,C}		-1,1% (-7,5%; 5,3%)	-2,3% (-8,7%; 4,1%)	
Odsetek (LOCF)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Skorygowana różnica w odsetkach		-2,7%	-2,4%	

Wyniki skuteczności	Tydzień	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
(95% CI) ^{B,C}		(-9,4%; 4,0%)	(-9,1%; 4,2%)	
Pacjenci, którzy zyskali co najmniej 15 liter w BCVA od wartości wyjściowej^D				
Odsetek (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Skorygowana różnica w odsetkach (95% CI) ^{B,C}		-1,7% (-7,8%; 4,3%)	-0,9% (-7,0%; 5,1%)	
Odsetek (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Skorygowana różnica w odsetkach (95% CI) ^{B,C}		0,1% (-6,2%; 6,3%)	-0,7% (-6,9%; 5,5%)	
Odsetek (LOCF)	96	22,2%	22,8%	24,2%
Skorygowana różnica w odsetkach (95% CI) ^{B,C}		-2,4% (-8,4%; 3,6%)	-2,0% (-8,0%; 4,1%)	
<i>Ostatnie zaplanowane odstępy między iniekcjami</i>				
Pacjenci z odstępami $\geq$Q12^E				
Odsetek (łącznie grupy 8Q12 i 8Q16)	96	87,8%		n/a
Odsetek		86,6%	89,0%	n/a
Pacjenci z odstępami $\geq$Q16^E				
Odsetek (łącznie grupy 8Q12 i 8Q16)	96	71,0%		n/a
Odsetek		63,6%	78,4%	n/a
Pacjenci z odstępami $\geq$Q20^E				
Odsetek (łącznie grupy 8Q12 i 8Q16)	96	46,8%		n/a
Odsetek		40,5%	53,1%	n/a
Pacjenci z odstępami Q24^E				
Odsetek (łącznie grupy 8Q12 i 8Q16)	96	27,8%		n/a
Odsetek		24,7%	30,8%	n/a

^A Średnia LS, CI i wartość p na podstawie MMRM z wyjściowym pomiarem najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) jako współzmienną, grupą leczenia jako czynnikiem, wizytą i zmiennymi stratyfikacyjnymi używanymi do randomizacji (region geograficzny, kategoriowa wyjściowa BCVA) jako czynnikami stałymi, a także warunkami dla interakcji między wyjściową BCVA a wizytą oraz dla interakcji między leczeniem a wizytą.

^B Bezwzględna różnica to odpowiednio grupa Eylea 8Q12 lub 8Q16 minus grupa 2Q8.

^C Różnica w leczeniu ważona metodą Mantela-Haenszela ze zmiennymi stratyfikacyjnymi używanymi do randomizacji (region geograficzny, kategoriowa wyjściowa BCVA) i CI obliczona przy użyciu aproksymacji normalnej.

^D Populacja objęta pełną analizą

^E Zestaw analizy bezpieczeństwa; pacjentów uznanych za pacjentów, którzy ukończyli leczenie w odpowiednim punkcie czasowym

CI: Przedział ufności

LOCF: Przeniesienie ostatniej obserwacji

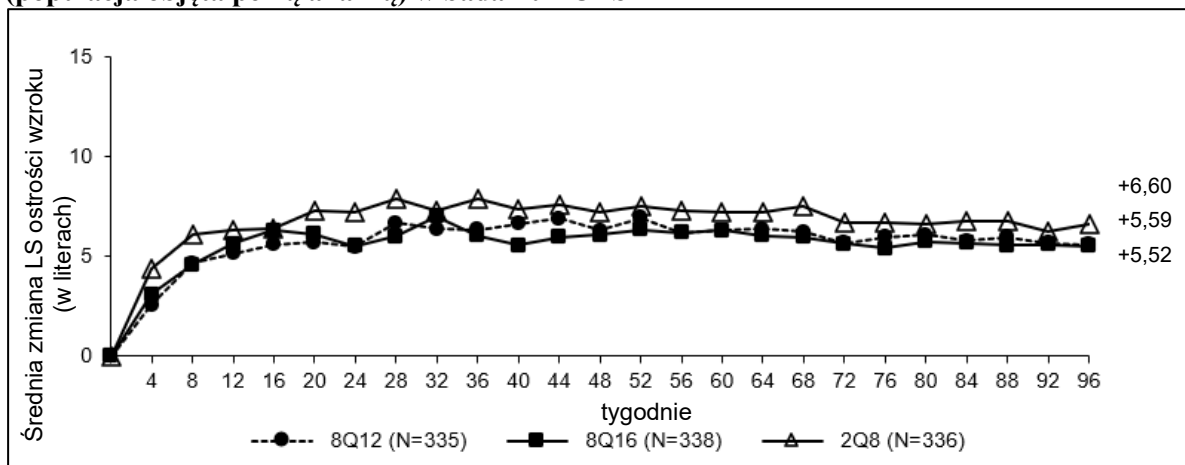
LS: Najmniejszy kwadrat

SD: Odchylenie standardowe

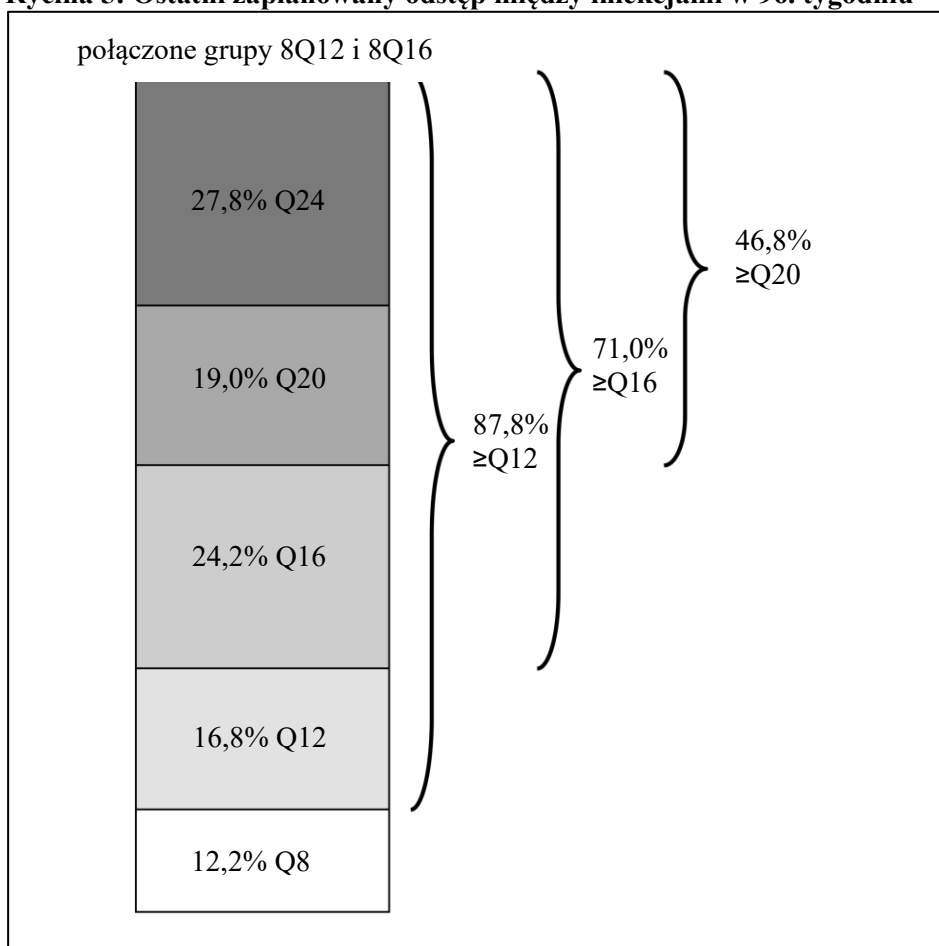
SE: Błąd standardowy

Odstępy między iniekcjami były analizowane w określony wcześniej sposób.

Rycina 4: Średnia zmiana LS (ang. *Least Square*, LS) najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best-Corrected Visual Acuity*, BCVA) mierzona przy pomocy skali liter ETDRS (Badanie *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) względem wartości początkowej do 96. tygodnia (populacja objęta pełną analizą) w badaniu PULSAR



Rycina 5: Ostatni zaplanowany odstęp między iniekcjami w 96. tygodniu



Aflibercept we wszystkich dawkach (8Q12, 8Q16, 2Q8) wykazał znaczący wzrost w stosunku do wartości wyjściowej we wcześniej określonym drugorzędowym punkcie końcowym skuteczności w kwestionariuszu funkcji wzroku National Eye Institute (ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między grupami 8Q12, 8Q16 i 2Q8 w zmianach całkowitego wyniku NEI VFQ-25 w 48. i 96. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.

Wyniki skuteczności w ocenianych podgrupach pod względem wieku, płci, regionu geograficznego, pochodzenia etnicznego, rasy, wyjściowej BCVA i typu zmiany były zgodne z wynikami w całej populacji.

Skuteczność ogólnie utrzymywała się do 96. tygodnia.

Wyniki - PULSAR faza rozszerzona

Na końcu głównej fazy badania w 96. tygodniu pacjenci mogli przystąpić do 60-tygodniowej, otwartej fazy rozszerzonej. 417 pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy 8Q12 i 8Q16 kontynuowało leczenie produktem Eylea 114,3 mg/ml, zachowując swoje ostatnie interwały. 208 pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy 2Q8 na początku badania zostało przeniesionych na produkt Eylea 114,3 mg/ml, zaczynając od interwałów co 12 tygodni. Interwały leczenia mogły być dalej dostosowywane w zależności od oceny lekarza dotyczącej wyników wzrokowych i/lub anatomicznych.

U pacjentów pierwotnie przydzielonych do grup 8Q12 i 8Q16 efekt leczenia Eylea 114,3 mg/ml był ogólnie utrzymywany przez 3 lata (156. tydzień). Średnia zmiana LS w porównaniu do wartości wyjściowej w połączonych grupach 8Q12 i 8Q16 w BCVA wyniosła +3,41 litery, a w CRT wyniosła 148,05 mikronów w 156. tygodniu.

U pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy 2Q8 efekt leczenia Eylea 114,3 mg/ml był podobny. Średnia zmiana LS w porównaniu do wartości wyjściowej w BCVA wyniosła +4,58 litery, a w CRT wyniosła 145,21 mikronów w 156. tygodniu.

Pacjenci w grupach 8Q12 i 8Q16, którzy ukończyli 156. tydzień, otrzymali medianę (średnią) 13,0 (13,5) i 11,0 (12,2) zastrzyków, odpowiednio.

Pacjenci, którzy przeszli na Eylea 114,3 mg/ml i ukończyli 156. tydzień, otrzymali łącznie medianę (średnią) 18,0 (17,7) zastrzyków, z czego 5,0 (4,9) zastrzyków podano po przejściu na Eylea 114,3 mg/ml w ciągu 60 tygodni fazy rozszerzonej badania.

Ogólny profil bezpieczeństwa w fazie rozszerzonej był podobny do tego, który obserwowano w fazie głównej.

Tabela 6: Wyniki skuteczności z fazy rozszerzonej PULSAR w 156. tygodniu

Wyniki skuteczności	8Q12 kontynuowało leczenie Eylea 114,3 mg/ml (N = 185)	8Q16 kontynuowało leczenie Eylea 114,3 mg/ml (N = 190)	2Q8 przeszło na Eylea 114,3 mg/ml (N = 208)
Zmiana BCVA w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS)	+3,57 litery	+3,23 litery	+4,58 litery
Zmiana CRT w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS)	-148,42 mikrony	-147,54 mikrony	-145,21 mikrony
Ostatni planowany interwał leczenia ^A			
≥12 tygodni	76,2%	78,4%	78,5%
≥16 tygodni	53,5%	62,1%	42,5%
≥20 tygodni	37,8%	42,6%	16,1%
24 tygodni	23,8%	24,2%	NA ^B

^A na podstawie pacjentów, którzy ukończyli 156. tydzień

^B NA dla pacjentów pierwotnie losowo przydzielonych do grupy 2Q8, z powodu projektu badania/długości badania

DME

Cele badania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu (PHOTON) z zastosowaniem podwójnego maskowania i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonym z udziałem pacjentów z DME.

Celem pierwszorzędowym było ustalenie, czy leczenie produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml w odstępach 12 (8Q12) lub 16 (8Q16) tygodni zapewnia nie gorszą zmianę BCVA w porównaniu z leczeniem produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml co 8 tygodni.

Celami drugorzędowymi było określenie wpływu produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml w porównaniu z produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml na anatomiczne i inne wzrokowe parametry odpowiedzi oraz ocena bezpieczeństwa, immunogenności i farmakokinetyki afliberceptu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) mierzonej za pomocą punktacji literowej w badaniu wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (ETDRS) w 48. tygodniu.

Jednym z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych była zmiana BCVA w stosunku do wartości wyjściowej w 60. tygodniu.

Kolejnymi drugorzędowymi punktami końcowymi były między innymi odsetek pacjentów uzyskujących co najmniej 15 liter w BCVA w stosunku do wartości wyjściowej w 48. tygodniu, odsetek pacjentów uzyskujących wynik literowy ETDRS wynoszący co najmniej 69 (przybliżony ekwiwalent 20/40 w skali Snellena) w 48. tygodniu oraz zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku kwestionariusza National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) w 48. tygodniu.

W badaniu PHOTON leczono łącznie 658 pacjentów. Pacjentów przydzielono w stosunku 2:1:1 do 1 z 3 równoległych grup leczonych:

1. produkt leczniczy Eylea 114,3 mg/ml podawany co 12 tygodni (8Q12),
2. produkt leczniczy Eylea 114,3 mg/ml podawany co 16 tygodni (8Q16),
3. produkt leczniczy Eylea 40 mg/ml podawany co 8 tygodni (2Q8).

Pacjenci, którym zmieniono leczenie z innych inhibitorów VEGF na Eylea 114,3 mg/ml, otrzymali ostatnie wstrzyknięcie poprzedniego leczenia co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem Eylea 114,3 mg/ml.

Wszyscy pacjenci w grupach 8Q12 i 8Q16 otrzymali 3 wstrzyknięcia początkowe, a wszyscy pacjenci w grupie 2Q8 otrzymali 5 wstrzyknięć początkowych w odstępach 4-tygodniowych.

Zgodnie z protokołem badania odstęp 8Q12 i 8Q16 w grupach miał zostać skrócony, jeśli spełnione zostały obydwa poniższe kryteria:

1. utrata >10 liter w BCVA od 12. tygodnia w połączeniu z utrzymującym się lub pogarszającym się DME oraz,
2. wzrost CRT >50 mikrometrów od 12. tygodnia.

Ponadto, począwszy od 52. tygodnia, zgodnie z protokołem badania, pacjenci w grupach 8Q12 i 8Q16, u których utrzymano lub skrócono odstęp w 1. roku, kwalifikowali się do wydłużania odstępu (o 4 tygodnie), jeśli spełnione zostały poniższe kryteria:

1. utrata <5 liter w BCVA od 12. tygodnia oraz,
2. CRT <300 mikrometrów w SD-OCT (lub <320 mikrometrów, jeśli pomiar obejmował RPE).

W przypadku pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów skrócenia lub wydłużenia odstępu, zachowano odstęp między dawkami. Minimalny odstęp pomiędzy wstrzyknięciami wynosił 8 tygodni we wszystkich grupach.

Pacjenci z chorobą obuoczną kwalifikowali się do leczenia produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml w drugim oku.

Charakterystyka pacjentów na początku badania

Wiek pacjentów wahał się od 24 do 90 lat, ze średnią 62,3 roku.

Około 44% (143/328) i 44% (71/163) pacjentów randomizowanych odpowiednio do grup 8Q12 i 8Q16 było w wieku 65 lat lub starszych, a około 11% (36/328) i 14% (14/163) było w wieku 75 lat lub starszych.

Odsetek pacjentów leczonych wcześniej z powodu DME był zrównoważony między grupami leczenia (43,6% w 8Q12, 43,6% w 8Q16, 44,3% w grupie 2Q8).

Wyniki

Pacjenci z grup 8Q12, 8Q16 i 2Q8, którzy ukończyli 48. tydzień, otrzymali medianę (średnia) odpowiednio 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) i 8,0 (7,9) iniekcji.

W 48. tygodniu w grupie 8Q12 91,0% pacjentów utrzymywało odstępy Q12, podczas gdy w grupie 8Q16 89,1% pacjentów utrzymywało odstępy Q16.

Pacjenci z grup 8Q12, 8Q16 i 2Q8, którzy ukończyli 60. tydzień, otrzymali medianę (średnią) odpowiednio 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) i 10,0 (9,8) iniekcji.

W 60. tygodniu u 42,6% pacjentów z grupy 8Q12 wydłużono odstęp między iniekcjami do 16 tygodni, a u 34,2% pacjentów z grupy 8Q16 wydłużono odstęp między iniekcjami do 20 tygodni.

Pacjenci w grupach 8Q12, 8Q16 i 2Q8, którzy ukończyli 96. tydzień, otrzymali medianę (średnią) odpowiednio 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) i 14,0 (13,8) iniekcji.

W 96. tygodniu w połączonych grupach 8Q12 i 8Q16 72,4% pacjentów osiągnęło odstępy między iniekcjami ≥ 16 tygodni, 44,3% pacjentów osiągnęło odstępy między iniekcjami ≥ 20 tygodni, a 26,8% pacjentów osiągnęło odstępy między iniekcjami wynoszące 24 tygodnie, przy jednoczesnym utrzymaniu wyników dotyczących parametrów wzrokowych i anatomicznych.

Wykazano, że leczenie produktem leczniczym Eylea (zarówno w grupie 8Q12, jak i 8Q16) nie było gorsze oraz, że było klinicznie równoważne leczeniu produktem 2Q8 pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności „średnia zmiana BCVA w 48. tygodniu” oraz kluczowego drugorzędowego punktu końcowego skuteczności „średnia zmiana BCVA w 60. tygodniu”. Efekt leczenia lekiem Eylea 114,3 mg/ml w postaci średniej zmiany BCVA utrzymywał się do 96. tygodnia.

Tabela 7: Wyniki skuteczności w badaniu PHOTON

Wyniki skuteczności	Tydzień	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Zmiana BCVA w stosunku do wartości wyjściowej mierzona za pomocą punktacji literowej ETDRS ^D				
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Średnia LS (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
Wartość p (jednostronny test non inferiority z marginesem 4 liter) ^{A,B}		<0,0001	0,0031	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
Średnia LS (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
Wartość p (jednostronny test non inferiority z marginesem 4 liter) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Średnia LS (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{A,B}		-0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	

Wyniki skuteczności	Tydzień	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Pacjenci osiągający wynik literowy ETDRS co najmniej 69 (przybliżony ekwiwalent 20/40 w skali Snellena) ^D				
Odsetek (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Skorygowana różnica w proporcjach (95% CI) ^{B,C}		2,45% (-6,47%; 11,36%)	-0,67% (-11,16%; 9,82%)	
Odsetek (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Skorygowana różnica w proporcjach (95% CI) ^{B,C}		4,34% (-4,72%; 13,40%)	1,63% (-8,91%; 12,17%)	
Odsetek (LOCF)	96	66,9%	61,3%	63,0%
Skorygowana różnica w proporcjach (95% CI) ^{B,C}		4,01% (-4,99%; 13,01%)	-1,51% (-11,91%; 8,89%)	
Pacjenci, którzy zyskali co najmniej 15 liter w BCVA od wartości wyjściowej ^D				
Odsetek (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Skorygowana różnica w proporcjach (95% CI) ^{B,C}		-4,64% (-12,30%; 3,02%)	-7,14% (-15,45%; 1,17%)	
Odsetek (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Skorygowana różnica w proporcjach (95% CI) ^{B,C}		-5,01% (-13,04%; 3,02%)	-10,78% (-19,27%; -2,29 %)	
Odsetek (LOCF)	96	24,5%	19,6%	26,1%
Skorygowana różnica w proporcjach (95% CI) ^{B,C}		-1,88% (-10,03%; 6,28%)	-7,07% (-15,94%; 1,80%)	
Ostatnie zaplanowane odstępy między iniekcjami				
Pacjenci z odstępami ≥Q12 ^E				
Odsetek (łącznie grupy 8Q12 i 8Q16)	96	92,9%		n/a
Odsetek		91,8%	95,0%	n/a
Pacjenci z odstępami ≥Q16 ^E				
Odsetek (łącznie grupy 8Q12 i 8Q16)	96	72,4 %		n/a
Odsetek		64,1%	87,8%	n/a
Pacjenci z odstępami ≥Q20 ^E				
Odsetek (łącznie grupy 8Q12 i 8Q16)	96	44,3%		n/a
Odsetek		43,0%	46,8%	n/a
Pacjenci z odstępami Q24 ^E				
Odsetek (łącznie grupy 8Q12 i 8Q16)	96	26,8%		n/a
Odsetek		23,8%	32,4%	n/a

^A Średnia LS, CI i wartość p na podstawie MMRM z wyjściowym pomiarem najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) jako współzmienną, grupą leczenia jako czynnikiem, wizytą i zmiennymi stratyfikacyjnymi używanymi do randomizacji (region geograficzny, kategoriowa wyjściowa BCVA) jako czynnikami stałymi, a także warunkami dla interakcji między wyjściową BCVA a wizytą oraz dla interakcji między leczeniem a wizytą.

^B Bezwzględna różnica to odpowiednio grupa Eylea 8Q12 lub 8Q16 minus grupa 2Q8.

^C Różnica w leczeniu ważona metodą Mantela-Haenszela ze zmiennymi stratyfikacyjnymi używanymi do randomizacji (region geograficzny, kategoriowa wyjściowa BCVA) i CI obliczona przy użyciu aproksymacji normalnej.

^D Populacja objęta pełną analizą

^E Zestaw analizy bezpieczeństwa; pacjentów uznanych za pacjentów, którzy ukończyli leczenie w odpowiednim punkcie czasowym

CI: Przedział ufności

LOCF: Przeniesienie ostatniej obserwacji

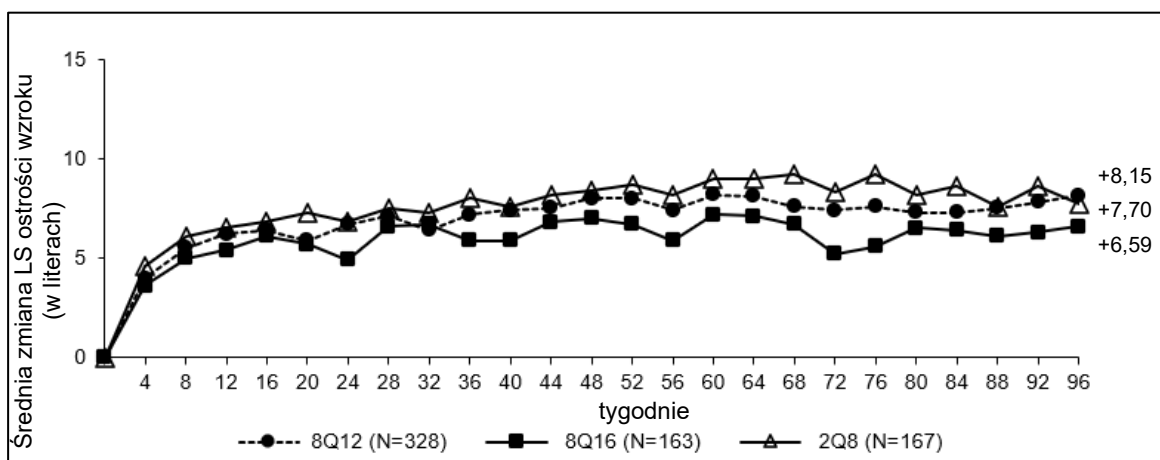
LS: Najmniejszy kwadrat

SD: Odchylenie standardowe

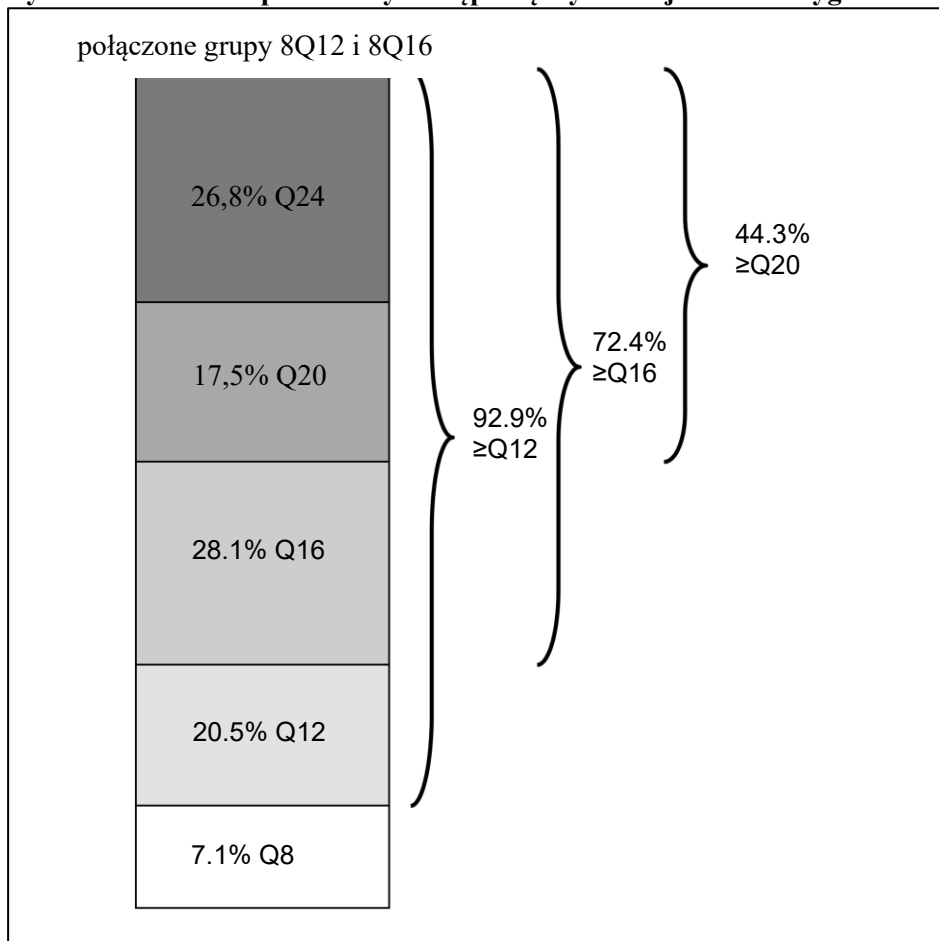
SE: Błąd standardowy

Odstępy między iniekcjami były analizowane w określony wcześniej sposób.

Rycina 6: Średnia zmiana LS (ang. *Least Square*, LS) najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best-Corrected Visual Acuity*, BCVA) mierzona przy pomocy skali liter ETDRS względem wartości początkowej do 96. tygodnia (populacja objęta pełną analizą) w badaniu PHOTON



Rycina 7: Ostatni zaplanowany odstęp między iniekcjami w 96. tygodniu



Produkt leczniczy Eylea we wszystkich dawkach (8Q12, 8Q16, 2Q8) wykazał znaczący wzrost w stosunku do wartości wyjściowej we wcześniej określonym drugorzędowym punkcie końcowym skuteczności w kwestionariuszu funkcji wzroku National Eye Institute (ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* NEI VFQ-25).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między grupami 8Q12, 8Q16 i 2Q8 w zmianach całkowitego wyniku NEI VFQ-25 w 48. i 96. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.

Wyniki skuteczności w ocenianych podgrupach pod względem wieku, płci, regionu geograficznego, pochodzenia etnicznego, rasy, wyjściowej BCVA i wyjściowej CRT oraz wcześniejszego leczenia DME były zgodne z wynikami w całej populacji. Skuteczność ogólnie utrzymywała się do 96. tygodnia.

Efekty leczenia w podgrupie wcześniej leczonych pacjentów były podobne do tych obserwowanych u pacjentów, którzy nie byli leczeni.

Wyniki - PHOTON faza rozszerzona

Na końcu głównej fazy badania w 96. tygodniu pacjenci mogli przystąpić do 60-tygodniowej, otwartej fazy rozszerzonej. 195 pacjentów pierwotnie przydzielonych do grup 8Q12 i 8Q16 kontynuowało leczenie Eylea 114,3 mg/ml, zachowując swoje ostatnie interwały. 70 pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy 2Q8 na początku badania zostało przeniesionych na Eylea 114,3 mg/ml, zaczynając od interwałów co 12 tygodni. Interwały leczenia mogły być dalej dostosowywane w zależności od oceny lekarza dotyczącej wyników wzrokowych i/lub anatomicznych.

U pacjentów pierwotnie przydzielonych do grup 8Q12 i 8Q16 efekt leczenia produktem Eylea 114,3 mg/ml był ogólnie utrzymywany przez 3 lata (156. tydzień). Średnia zmiana LS w porównaniu do wartości wyjściowej w połączonych grupach 8Q12 i 8Q16 w BCVA wyniosła +7,2 litery, a w CRT wyniosła -192,4 mikrony w 156. tygodniu.

U pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy 2Q8 efekt leczenia Eylea 114,3 mg/ml był podobny. Średnia zmiana LS w porównaniu do wartości wyjściowej w BCVA wyniosła +6,5 litery, a w CRT wyniosła -197,4 mikrony w 156. tygodniu.

Pacjenci w grupach 8Q12 i 8Q16, którzy ukończyli 156. tydzień, otrzymali medianę (średnią) 13,0 (13,2) i 11,0 (11,4) zastrzyków, odpowiednio.

Pacjenci, którzy przeszli na Eylea 114,3 mg/ml i ukończyli 156. tydzień, otrzymali łącznie medianę (średnią) 19,0 (18,6) zastrzyków, z czego 5,0 (4,8) zastrzyków podano po przejściu na Eylea 114,3 mg/ml w ciągu 60 tygodni fazy rozszerzonej badania.

Ogólny profil bezpieczeństwa w fazie rozszerzonej był podobny do tego, który obserwowano w fazie głównej.

Tabela 8: Wyniki skuteczności z fazy rozszerzonej PHOTON w 156. tygodniu

Wyniki skuteczności	8Q12 kontynuowało leczenie Eylea 114,3 mg/ml (N = 103)	8Q16 kontynuowało leczenie Eylea 114,3 mg/ml (N = 49)	2Q8 przeszło na Eylea 114,3 mg/ml (N = 70)
Zmiana BCVA w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS)	+6,8 litery	+8,1 litery	+6,5 litery
Zmiana CRT w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS)	-190,3 mikrony	-198,1 mikrony	-197,4 mikrony
Ostatni planowany interwał leczenia ^A			
≥12 tygodni	85,4%	91,8%	82,8%
≥16 tygodni	62,1%	81,6%	50,0%
≥20 tygodni	40,8%	63,3%	19,0%
24 tygodni	20,4%	42,9%	NA ^B

^A na podstawie pacjentów, którzy ukończyli 156. tydzień

^B NA dla pacjentów pierwotnie losowo przydzielonych do grupy 2Q8, z powodu projektu badania/długości badania

RVO

Cele badania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml oceniano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu (QUASAR) z zastosowaniem podwójnego

maskowania i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z obrzękiem płamki wtórnym do RVO.

Pierwszorzędowym celem było ustalenie czy leczenie produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml w odstępach 8 (8Q8) tygodni zapewnia nie gorszą zmianę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *best corrected visual acuity*, BCVA) w porównaniu z leczeniem produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml co 4 tygodnie (2Q4).

Drugorzędowymi celami było określenie, czy leczenie 8Q8 wymaga mniej wstrzyknięć w porównaniu z 2Q4, określenie wpływu produktu leczniczego Eylea 114,3 mg/ml w porównaniu z produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml na anatomiczne i inne wzrokowe parametry odpowiedzi oraz ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki afliberceptu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w BCVA mierzonej za pomocą punktacji literowej w badaniu wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (ETDRS) w 36. tygodniu.

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była liczba aktywnych wstrzyknięć od wartości wyjściowej do 64. tygodnia.

Kolejnymi drugorzędowymi punktami końcowymi były między innymi liczba aktywnych wstrzyknięć od wartości wyjściowej do 36. tygodnia, odsetek pacjentów uzyskujących co najmniej 15 liter w BCVA w stosunku do wartości wyjściowej w 36. tygodniu, odsetek pacjentów uzyskujących wynik literowy ETDRS wynoszący co najmniej 69 (przybliżony ekwiwalent 20/40 w skali Snellena) w 36. tygodniu oraz zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku kwestionariusza National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) w 36. tygodniu.

W badaniu QUASAR leczono łącznie 892 pacjentów. Pacjentów przydzielono w stosunku 1:1:1 do 1 z 3 równoległych grup leczonych:

1. produkt leczniczy Eylea 114,3 mg/ml podawany co 8 tygodni, po 3 wstępnych wstrzyknięciach w odstępach 4-tygodniowych (8Q8/3)
2. produkt leczniczy Eylea 114,3 mg/ml podawany co 8 tygodni, po 5 wstępnych wstrzyknięciach w odstępach 4-tygodniowych (8Q8/5)
3. produkt leczniczy Eylea 40 mg/ml podawany co 4 tygodnie (2Q4)

Od 16. tygodnia (8Q8/3), 24. tygodnia (8Q8/5) i 40. tygodnia (2Q4, jeśli wcześniej przedłużono do Q8) pacjenci kwalifikowali się do skrócenia odstępu między dawkami o 4 tygodnie, jeśli podczas wizyty dotyczącej dawkowania spełnione były oba poniższe kryteria:

1. utrata >5 liter w BCVA od wizyty referencyjnej oraz
2. zwiększenie >50 mikrometrów w CRT od wizyty referencyjnej.

Wydłużenie odstępu było dozwolone począwszy od 32. tygodnia (2Q4 i 8Q8/3) lub 40. tygodnia (8Q8/5) o kolejne 4 tygodnie, jeśli podczas wizyty dotyczącej dawkowania spełnione były oba poniższe kryteria:

1. utrata <5 liter w BCVA od wizyty referencyjnej oraz
2. CRT <320 mikrometrów w SD-OCT (lub <300 mikrometrów, jeśli pomiar nie obejmował RPE).

Wizyty referencyjne odbyły się w 12. tygodniu dla 8Q8/3 oraz w 20. tygodniu dla 8Q8/5 i 2Q4.

W przypadku pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów skrócenia lub wydłużenia odstępu, zachowano odstęp między dawkami. Minimalny odstęp pomiędzy wstrzyknięciami wynosił 4 tygodnie we wszystkich grupach.

Pacjenci z chorobą obuoczną kwalifikowali się do leczenia produktem leczniczym Eylea 40 mg/ml lub innym produktem leczniczym anty-VEGF w drugim oku.

Charakterystyka pacjentów na początku badania

Wiek pacjentów wahał się od 23 do 95 lat, ze średnią 65,9 roku.

Około 57% (168/293) i 57% (170/298) pacjentów randomizowanych odpowiednio do grupy 8Q8/3 i grupy 8Q8/5 było w wieku 65 lat lub starszych, a około 26% (76/293) i 25% (74/298) było w wieku 75 lat lub starszych.

U 425 (48%) włączonych do badania pacjentów występowało CRVO/HRVO, a u 467 (52%) BRVO. Odsetki pacjentów według podtypów były podobne w poszczególnych grupach leczenia.

Wyniki

Wykazano, że leczenie produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml nie było gorsze oraz że było klinicznie równoważne leczeniu 2Q4 pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności „zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w BCVA mierzonej za pomocą punktacji literowej w ETDRS w 36. tygodniu”.

Ponadto wykazano, że leczenie produktem leczniczym Eylea 114,3 mg/ml było lepsze od leczenia produktem 2Q4 pod względem kluczowego drugorzędnego punktu końcowego skuteczności „liczba aktywnych wstrzyknięć od wartości wyjściowej do 64. tygodnia”. W grupie Eylea 8Q8/3 wymagano o 3,2 mniej wstrzyknięć niż w grupie 2Q4.

W 36. tygodniu 93,9% pacjentów w grupie 8Q8/3 osiągnęło odstępy między iniekcjami ≥ 8 tygodni przy jednoczesnym utrzymaniu wyników dotyczących parametrów wzrokowych i anatomicznych. W 64. tygodniu 56,1% pacjentów w grupie 8Q8/3 osiągnęło odstępy między iniekcjami 16 tygodni przy jednoczesnym utrzymaniu wyników dotyczących parametrów wzrokowych i anatomicznych. W 64. tygodniu 40,5% pacjentów w grupie 8Q8/3 miało ostatnie zaplanowane odstępy między iniekcjami wynoszące 20 tygodni przy jednoczesnym utrzymaniu wyników dotyczących parametrów wzrokowych i anatomicznych.

Tabela 9: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu QUASAR

Tablica 9: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu QOFA/R

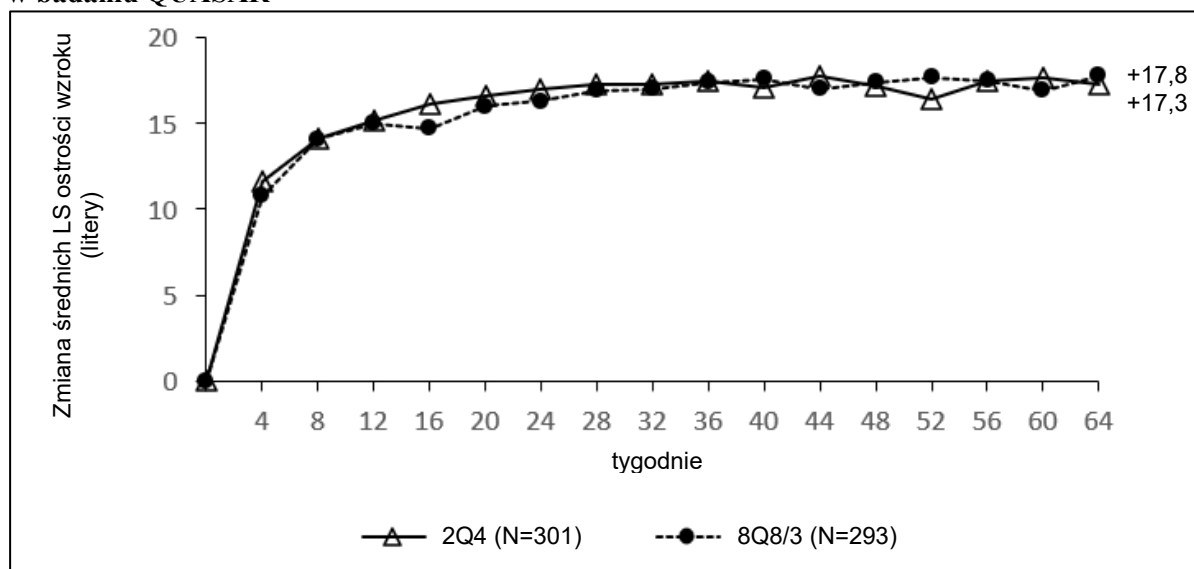
Wyniki skuteczności	Tydz ień	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Zmiana BCVA w stosunku do wartości wyjściowej mierzona za pomocą punktacji literowej ETDRS ^A			
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	36	17,0 (11,8)	17,8 (13,1)
Średnia LS (SE) ^B		17,4 (0,7)	17,5 (0,7)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{B,C}		-0,1 (-2,0; 1,9)	
Wartość p (jednostronny test non-inferiority z marginesem 4 liter) ^{B, C}		<0,0001	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	64	17,3 (12,7)	17,4 (14,6)
Średnia LS (SE) ^B		17,8 (0,7)	17,3 (0,8)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{B,C}		0,5 (-1,6; 2,7)	
CRVO/HRVO ^D			
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	36	16,5 (12,7)	16,2 (14,7)
Średnia LS (SE) ^B		16,6 (1,1)	15,9 (1,2)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{B,C}		0,6 (-2,6; 3,9)	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	64	16,5 (13,8)	14,8 (16,8)
Średnia LS (SE) ^B		17,2 (1,2)	15,2 (1,3)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{B,C}		2,0 (-1,5; 5,6)	
BRVO ^D			
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	36	17,4 (10,9)	19,4 (11,0)

Wyniki skuteczności	Tydz ień	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Średnia LS (SE) ^B		18,3 (0,8)	19,0 (0,8)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{B,C}		-0,8 (-2,9; 1,4)	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD)	64	18,1 (11,8)	20,1 (11,4)
Średnia LS (SE) ^B		18,4 (0,9)	19,6 (0,8)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{B,C}		-1,1 (-3,5; 1,2)	
Pacjenci osiągający wynik literowy ETDRS co najmniej 69 (przybliżony ekwiwalent 20/40 w skali Snellena) ^A			
Odsetek (OC)	36	72,7%	67,8%
	64	70,4%	70,2%
Pacjenci, którzy zyskali co najmniej 15 liter w BCVA od wartości wyjściowej ^A			
Odsetek (OC)	36	58,8%	59,8%
	64	61,7%	60,4%
Pacjenci, którzy utracili co najmniej 15 liter w BCVA od wartości wyjściowej ^A			
Odsetek (OC)	36	1,2%	1,5%
	64	1,2%	2,4%
Pacjenci bez IRF i SRF w centralnym podpołu ^A			
Odsetek (OC)	36	81,2%	83,7%
	64	76,3%	66,0%
Liczba aktywnych wstrzyknięć			
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD) ^E	36	6,1 (0,6)	8,8 (0,8)
Średnia LS (SE) ^F		6,1 (0,0)	8,8 (0,0)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{F,C}		-2,7 (-2,8; -2,6)	
Obserwowana średnia arytmetyczna (SD) ^E	64	8,4 (1,2)	11,7 (1,6)
Średnia LS (SE) ^F		8,5 (0,1)	11,7 (0,1)
Różnica w średnich LS (95% CI) ^{F,C}		-3,2 (-3,5; -3,0)	
Wartość p (dwustronny test wyższości) ^{G,C}		<0,0001	
Utrzymanie odstępów między iniekcjami			
Pacjenci utrzymywani przy odstępach między iniekcjami ≥Q8 ^E			
Odsetek	36	88,5%	n/a
	64	88,1%	70,0% ^H
Ostatnie ukończone odstępy między iniekcjami			
Pacjenci z odstępem między iniekcjami Q4 ^E			
Odsetek	64	4,8%	13,0%
Pacjenci z odstępem między iniekcjami ≥Q8 ^E			
Odsetek	64	95,2%	87,0%
Pacjenci z odstępem między iniekcjami ≥Q12 ^E			
Odsetek	64	81,4%	67,8%
Pacjenci z odstępem między iniekcjami Q16 ^E			
Odsetek	64	56,1%	n/a
Ostatnie zaplanowane odstępy między iniekcjami			
Pacjenci z odstępem między iniekcjami ≥Q8 ^E			
Odsetek	36	93,9%	75,6%
	64	95,9%	92,2%
Pacjenci z odstępem między iniekcjami Q12 ^E			
Odsetek	36	69,1%	n/a
	64	21,9%	27,8%

Wyniki skuteczności	Tydzień	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Pacjenci z odstępem między iniekcjami $\geq Q12$^E			
Odsetek	64	86,2%	77,8%
Pacjenci z odstępem między iniekcjami $\geq Q16$^E			
Odsetek	64	64,3%	50,0%
Pacjenci z odstępem między iniekcjami $Q20$^E			
Odsetek	64	40,5%	n/a

- ^A Populacja objęta pełną analizą
- ^A Średnia LS, CI i wartość p na podstawie MMRM z wyjściowym pomiarem najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) jako współzmienną, grupą leczenia jako czynnikiem, wizytą i zmiennymi stratyfikacyjnymi używanymi do randomizacji (region geograficzny, kategoriowa wyjściowa BCVA i typ RVO) jako czynnikami stałymi, a także warunkami dla interakcji między wyjściowym pomiarem BCVA a wizytą oraz dla interakcji między leczeniem a wizytą.
- ^C Bezwzględna różnica to odpowiednio grupa Eylea 8Q8/3 minus grupa 2Q4.
- ^D Liczba pacjentów z CRVO/HRVO wynosiła odpowiednio 134 i 152 w grupach leczenia 8Q8/3 i 2Q4. Liczba pacjentów z BRVO wynosiła odpowiednio 159 i 149 w grupach leczenia 8Q8/3 i 2Q4.
- ^E Zestaw analizy bezpieczeństwa; pacjentów uznanych za pacjentów, którzy ukończyli leczenie w odpowiednim punkcie czasowym
- ^F Średnia LS i CI oparte na procedurze wielokrotnej imputacji z zastosowaniem modelu regresji liniowej skorygowanego o wartość wyjściową BCVA, wartość wyjściową grubości centralnego podpoła (CST) oraz zmienne stratyfikacyjne wykorzystane do randomizacji (region geograficzny, kategoriowa wyjściowa BCVA i typ RVO) w każdym imputowanym zbiorze danych oraz kombinacji wyników przy użyciu reguły Rubina.
- ^G Wartość p oparta na procedurze wielokrotnej imputacji z zastosowaniem nieparametrycznej analizy rang współzmienności skorygowanej o wartość wyjściową BCVA, wartość wyjściową CST oraz zmienne stratyfikacyjne wykorzystane do randomizacji (region geograficzny, kategoriowa wartość wyjściowa BCVA i typ RVO) w każdym imputowanym zbiorze danych oraz kombinacji wyników przy użyciu reguły Rubina.
- ^H Pacjenci w grupie leczenia 2Q4, którzy przedłużyli leczenie w 32. tygodniu i utrzymywali $\geq Q8$ do 64. tygodnia.
- CI: Przedział ufności
- ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
- OC: Obserwowane przypadki, dane po wystąpieniu zdarzenia współistniejącego wykluczone zgodnie ze strategią pierwotnej estymacji
- LS: Najmniejszy kwadrat
- MMRM: Model mieszany dla powtarzanych pomiarów
- SD: Odchylenie standardowe
- SE: Błąd standardowy

Rycina 8: Zmiana średnich LS wartości BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS w porównaniu z wartościami wyjściowymi do 64. tygodnia (populacja objęta pełną analizą) w badaniu QUASAR



Produkt leczniczy Eylea we wszystkich dawkach (8Q8/3, 2Q4) wykazał znaczący wzrost w stosunku do wartości wyjściowej we wcześniej określonym drugorzędowym punkcie końcowym skuteczności w kwestionariuszu funkcji wzroku National Eye Institute (ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25). Skala tych zmian była zgodna z wynikami opublikowanych badań, co znalazło odzwierciedlenie w poprawie jakości życia związanej z widzeniem.

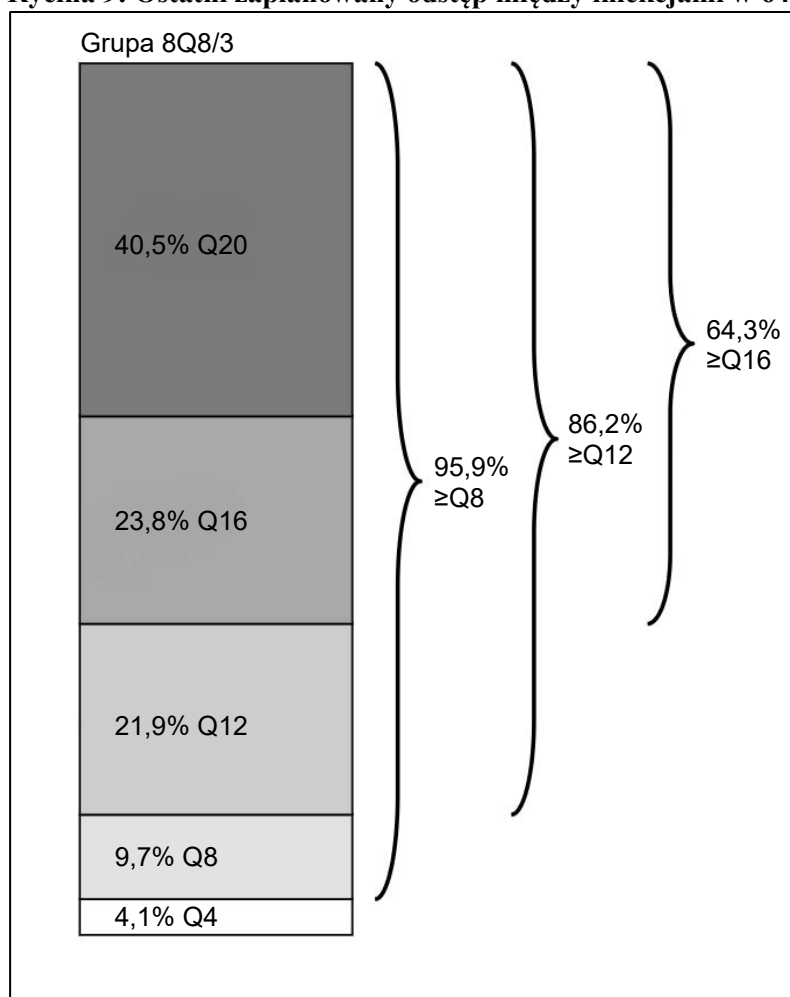
Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między grupami 8Q8/3 i 2Q4 w zmianach całkowitego wyniku NEI VFQ-25 w 36. i 64. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.

Wyniki skuteczności w ocenianych podgrupach pod względem podtypu RVO, wieku, płci, regionu geograficznego, pochodzenia etnicznego, rasy, wyjściowej wartości BCVA i wyjściowej wartości CRT były zgodne z wynikami w całej populacji.

Skuteczność ogólnie utrzymywała się do 64. tygodnia.

W przypadku wcześniej określonego drugorzędowego punktu końcowego „uczestnicy, którym podawano wyłącznie dawkę 8Q8 do 36. tygodnia w grupie otrzymującej produkt leczniczy Eylea 114,3 mg/ml 8Q8” 88,5% pacjentów w grupie 8Q8/3 utrzymało pierwotny, losowo przydzielony odstęp między iniekcjami wynoszący 8 tygodni, przy jednoczesnym utrzymaniu wyników dotyczących parametrów wzrokowych i anatomicznych.

Rycina 9: Ostatni zaplanowany odstęp między iniekcjami w 64. tygodniu



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań afliberceptu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w nAMD, DME i RVO (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie/Dystrybucja

Aflibercept po podaniu do ciała szklistego jest wolno wchłaniany z oka do układu krążenia i występuje w krążeniu ogólnym głównie w formie nieaktywnego, stabilnego kompleksu z VEGF, natomiast tylko „wolny aflibercept” jest zdolny do wiązania endogennego VEGF.

Po podaniu doszkliskowym do jednego oka 8 mg afliberceptu, średnia (SD) wartość C_{max} wolnego afliberceptu w osoczu wynosiła 0,25 (0,21) mg/l, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosiła 1 dzień, w oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną w populacji nAMD i DME łącznie. Kumulacja wolnego afliberceptu w osoczu po podaniu 3 początkowych comiesięcznych dawek była minimalna. Następnie nie zaobserwowano dalszej kumulacji. Dane te są również poparte analizami farmakokinetyki populacyjnej.

Wyniki farmakokinetyczne były zgodne z danymi uzyskanymi u pacjentów z RVO.

Eliminacja

Aflibercept jest produktem na bazie białka i nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu.

Oczekuje się, że aflibercept będzie ulegał eliminacji zarówno w drodze docelowej dystrybucji poprzez wiązanie z wolnym endogennym VEGF, jak i metabolizmu poprzez proteolizę. Mediana czasu do osiągnięcia nieoznaczalnych stężeń wolnego afliberceptu w osoczu dla dawki 8 mg podawanej do ciała szklatego wynosiła 3 tygodnie.

Zaburzenie czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego Eylea 114,38 mg/ml u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że ogólnoustrojowe ekspozycje na aflibercept u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek były podobne do tych z prawidłową czynnością nerek. Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na aflibercept w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U małp otrzymujących aflibercept do ciała szklatego przy ogólnoustrojowej ekspozycji przekraczającej maksymalne dawki podawane ludziom, obserwowano nadżerki i owrzodzenia nabłonka oddechowego w małżowinach nosowych. Ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept oparta na $C_{\max}$ i AUC była odpowiednio około 26 i 33 razy wyższa w porównaniu z odpowiednimi wartościami u dorosłych pacjentów po wstrzyknięciu leku do ciała szklatego w dawce 8 mg. Na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) wynoszącym 0,5 mg/oko u małp ekspozycja ogólnoustrojowa była odpowiednio 3,2- i 3,8-krotnie większa w przeliczeniu na $C_{\max}$ i AUC w porównaniu do odpowiednich wartości u dorosłych pacjentów.

Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwego działania mutagennego lub rakotwórczego afliberceptu.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu przeprowadzonych na ciężarnych królikach wykazano, że podany dożylnie (3 do 60 mg/kg) jak również podskórnym (0,1 do 1 mg/kg) aflibercept ma wpływ na rozwój wewnątrzmaciczny. Dawki na poziomie NOAEL u samic wynosiły odpowiednio 3 mg/kg lub 1 mg/kg. Nie zidentyfikowano poziomu NOAEL w odniesieniu do rozwoju płodowego. Przy dawce 0,1 mg/kg ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept w oparciu o $C_{\max}$ i łączne AUC była o około 1,0 i 1,0 razy większa w porównaniu z odpowiednimi wartościami u dorosłych pacjentów po podaniu do ciała szklatego dawki 8 mg.

Wpływ na płodność samców i samic oceniano w ramach 6-miesięcznego badania na małpach, którym podawano dożylnie aflibercept w dawkach od 3 do 30 mg/kg. Na wszystkich poziomach dawek obserwowano brak występowania lub nieregularne miesiączki związane ze zmianami w poziomie hormonów płciowych żeńskich oraz zmiany w morfologii i ruchliwości plemników. Na podstawie $C_{\max}$ i AUC w odniesieniu do wolnego afliberceptu podawanego dożylnie w dawce 3 mg/kg ogólnoustrojowa ekspozycja była odpowiednio o około 377-krotnie i 104-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi po podaniu leku do ciała szklatego w dawce 8 mg. Wszystkie zmiany były odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Argininy chlorowodorek
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką poniżej 25°C do 24 godzin.

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w blistrze i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką, poniżej 25 °C do 24 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Fiolka (ze szkła typu I) z szarym gumowym korkiem (chlorobutylovym) zamknięta aluminiowym wieczkiem z białą pokrywką i igłą z filtrem 18 G, 5 mikrometrów.

Każda fiolka zawiera 0,263 ml roztworu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę i 1 igłę z filtrem.

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Ampułkostrzykawka (ze szkła typu I) z szarym korkiem tłoka (guma elastomerowa), białym adapterem Luer-Lock z szarą nasadką końcówki (guma elastomerowa) i niebieskim systemem dozującym OcuClick (tworzywo PC/ABS).

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,184 ml roztworu.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku, wyłącznie do jednego oka. Pobieranie wielu dawek z jednej fiolki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia.

Nie używać, jeśli opakowanie lub jego elementy są przeterminowane, uszkodzone lub zostały naruszone.

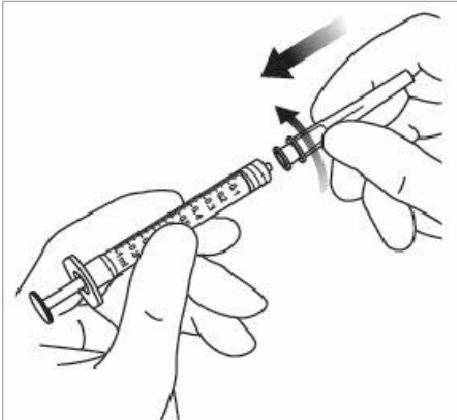
Należy sprawdzić etykietę na fiolce, aby upewnić się, że produkt leczniczy Eylea jest w dawce, której zamierza się użyć. Dawka 8 mg wymaga użycia fiolki Eylea 114,3 mg/ml.

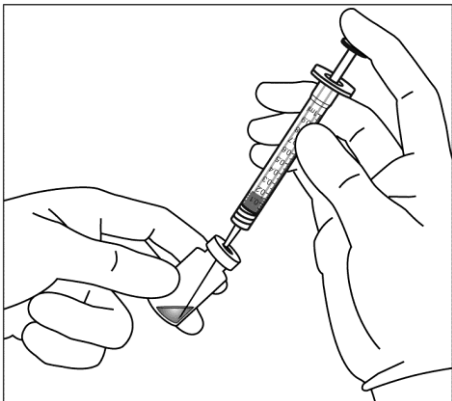
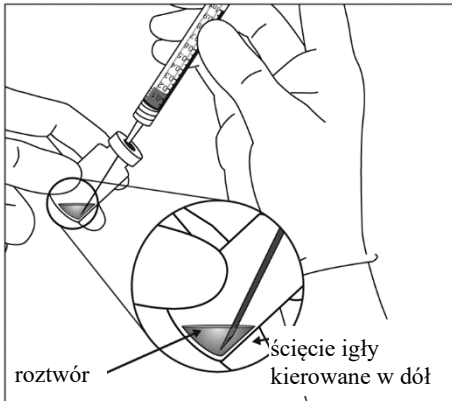
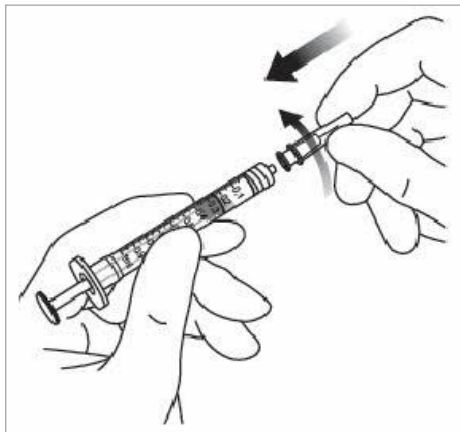
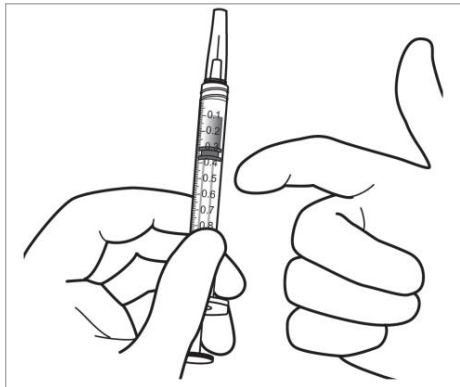
Igła z filtrem 18 G, 5 mikrometrów:

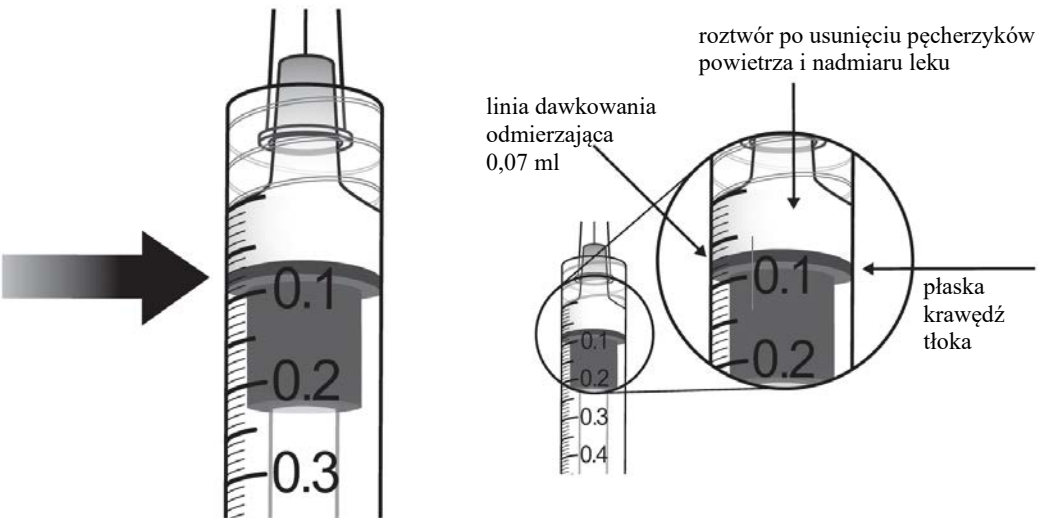
- Tępa igła z filtrem (do pobierania), nie jest przeznaczona do wstrzykiwania przez skórę.
- Nie należy sterylizować tępej igły z filtrem (do pobierania) w autoklawie.
- Igła z filtrem jest niepirogenna. Nie należy jej używać, jeżeli opakowanie jednostkowe jest uszkodzone.
- Zużytą Tępą Igłę z Filtrem (do pobierania) należy wyrzucić do zatwierdzonego pojemnika na odpady ostre.
- Uwaga: Ponowne użycie igły z filtrem może prowadzić do zakażenia lub innego schorzenia/urazu.

Wstrzyknięcie do ciała szklistego należy wykonać przy pomocy igły iniekcyjnej 30 G × ½ cala (nie wchodzi w skład zestawu).

Użycie igły o mniejszym rozmiarze (większej liczbie na skali grubości Gauge) niż zalecana igła iniekcyjna 30 G × ½ cala może spowodować zwiększenie siły wykonania iniekcji.

1.	Przed podaniem należy skontrolować wzrokowo roztwór do wstrzykiwań. Nie używać fiolki, jeśli widoczne są cząstki stałe, zmętnienie lub przebarwienie.	
2.	Zdjąć plastikowe wieczko i zdezynfekować zewnętrzną stronę gumowego korka fiolki.	
3.	W punktach 3-10 postępować zgodnie z techniką aseptyczną. Dołączyć dostarczoną w pudełku igłę z filtrem do 1-mililitrowej jałowej strzykawki z połączeniem Luer-Lock.	

4.	Wkłuć igłę z filtrem przez środkową część korka fiolki, aż do jej całkowitego wsunięcia, tak aby igła dotknęła dna fiolki lub dolnej krawędzi fiolki.	
5.	Pobrać całą zawartość produktu leczniczego Eylea z fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, lekko przechyloną w celu ułatwienia całkowitego pobrania zawartości. Aby zapobiec wprowadzeniu powietrza należy upewnić się, że skos igły z filtrem jest zanurzony w płynie. Sukcesywnie nachylać fiolkę w trakcie pobierania płynu utrzymując skos igły z filtrem zanurzony w płynie.	 
6.	Podczas opróżniania fiolki należy wystarczająco odciągnąć trzon tłoka, aby zupełnie opróżnić igłę z filtrem. Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu.	
7.	Usunąć igłę z filtrem i wyrzucić zgodnie z przepisami. Uwaga: Do wstrzyknięcia do ciała szklistego nie stosować igły z filtrem.	
8.	Mocno przykręcić igłę 30 G × ½ cala do końcówki Luer-Lock strzykawki.	
9.	Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.	

10.	Aby wyeliminować wszystkie pęcherzyki i usunąć nadmiar produktu leczniczego, należy powoli nacisnąć tłok, tak aby płaska krawędź końcówki tłoka była zrównana z linią na strzykawce oznaczającą 0,07 ml. 
-----	---

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Ampułkostrzykawka z systemem dozującym OcuClick jest przeznaczona do jednorazowego użytku wyłącznie do jednego oka. Pobieranie wielu dawek z jednej ampułkostrzykawki z systemem dozującym OcuClick może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia.

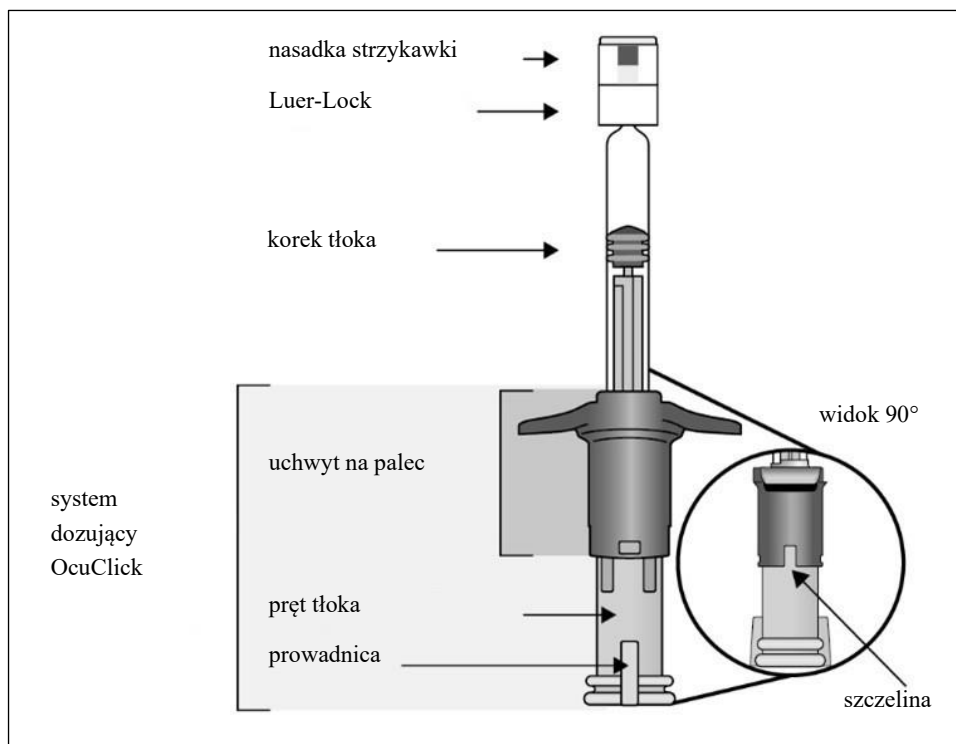
Nie używać, jeśli opakowanie lub jego elementy są przeterminowane, uszkodzone lub zostały naruszone.

Należy sprawdzić etykietę na ampułkostrzykawce z systemem dozującym OcuClick, aby upewnić się, że produkt leczniczy Eylea jest w dawce, której zamierza się użyć. Dawka 8 mg wymaga użycia ampułkostrzykawki Eylea 114,3 mg/ml.

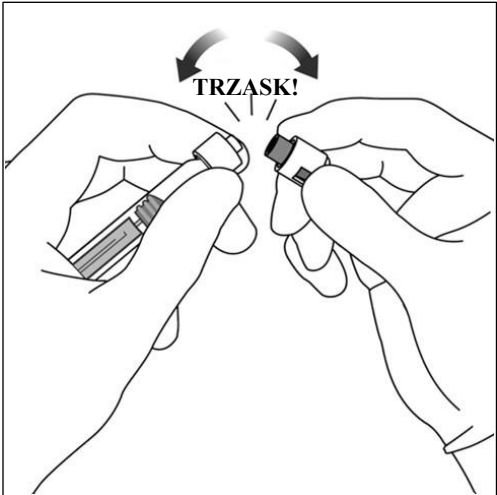
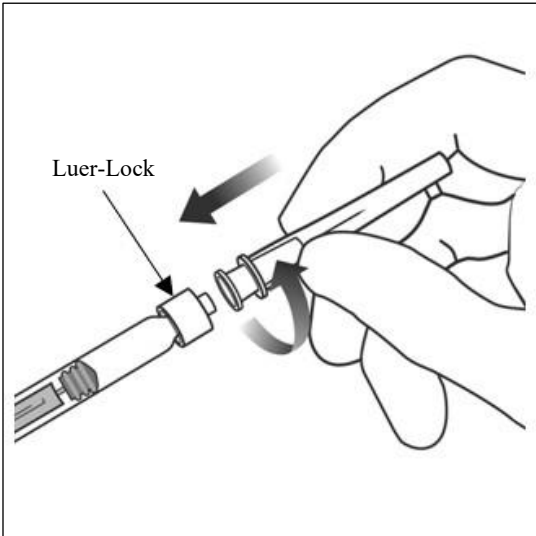
Wstrzyknięcie do ciała szklistego należy wykonać przy pomocy igły iniekcyjnej 30 G × ½ cala (nie wchodzi w skład zestawu).

Użycie igły o mniejszym rozmiarze (większej liczbie na skali grubości Gauge) niż zalecana igła iniekcyjna 30 G × ½ cala może spowodować zwiększenie siły wykonania iniekcji.

Opis ampulkostrzykawki ze zintegrowanym systemem dozującym OcuClick

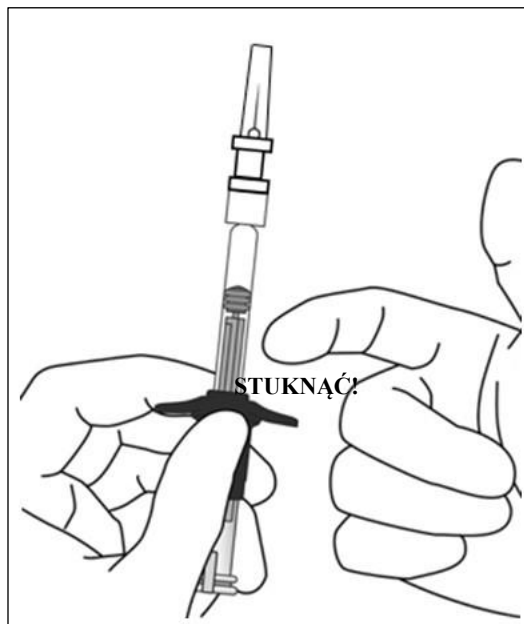


1.	Przygotowanie Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu Eylea 114,3 mg/ml, należy otworzyć opakowanie i wyjąć jałowy blister. Ostrożnie otworzyć blister, zapewniając jałowość jego zawartości. Przechowywać strzykawkę na jałowej tacce do chwili, gdy jest się gotowym do podłączenia igły iniekcyjnej. Zachowywać zasady aseptyki podczas wykonywania kroków 2-9.
2.	Wyjęcie strzykawki Wyjąć strzykawkę z jałowego blistra.

3.	Kontrola strzykawki i roztworu do wstrzykiwań Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli - widoczne są cząstki stałe, zmętnienie lub przebarwienie - jakakolwiek część ampułkostrzykawki z systemem dozującym OcuClick jest uszkodzona lub poluzowana - nasadka strzykawki jest odłączona od Luer-Lock.
4.	Odłamanie nasadki strzykawki W celu odłamania (nie odkręcenia) nasadki strzykawki należy trzymać strzykawkę w jednej ręce, a nasadkę strzykawki kciukiem i palcem wskazującym drugiej ręki. Uwaga: Nie ciągnąć za pręt tłoka. 
5.	Podłączenie igły Mocno przykręcić igłę 30 G x ½ cala do końcówki Luer-Lock strzykawki. 

6. Usunięcie pęcherzyków powietrza

Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.

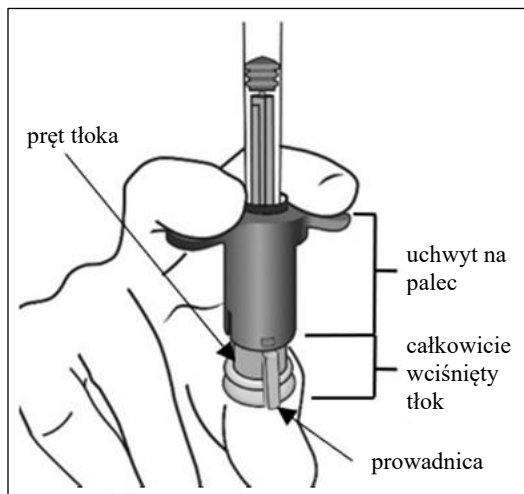
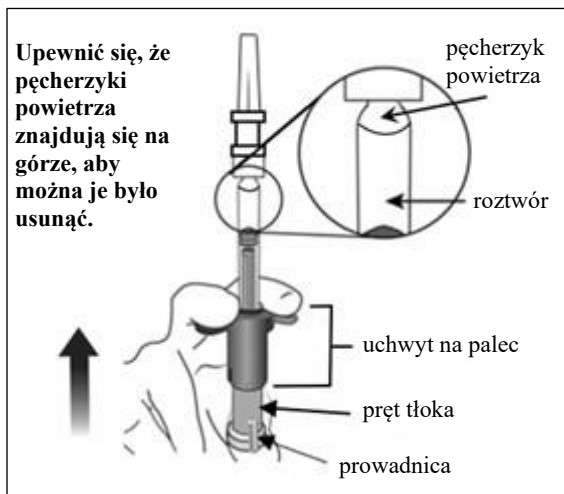


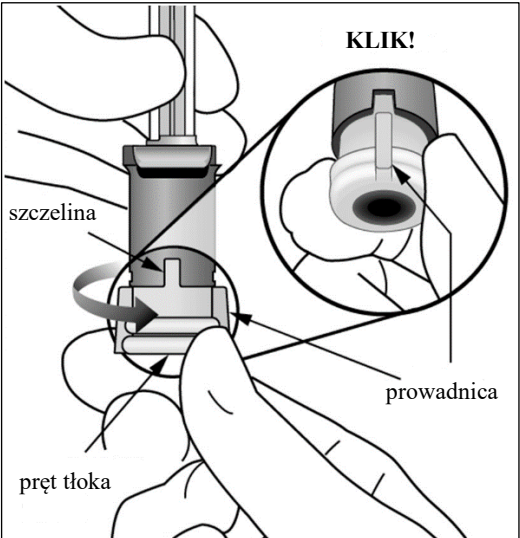
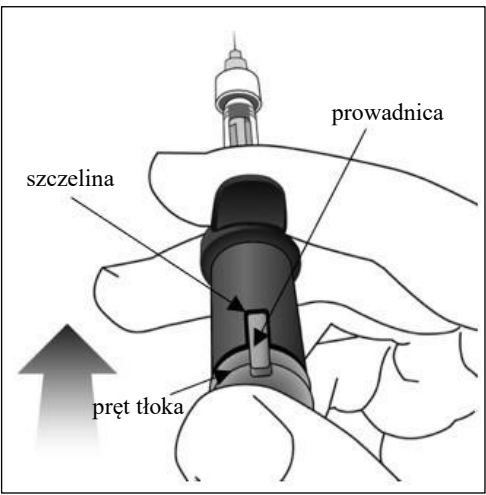
7. Usunięcie powietrza i nadmiaru roztworu w celu przygotowania

Strzykawka nie ma linii dawkowania, ponieważ została zaprojektowana do mechanicznego ustawiania dawki, jak wyjaśniono w poniższych krokach.

Przygotowanie i ustawienie dawki należy wykonać według poniższych kroków.

Aby usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza i nadmiar produktu leczniczego, należy powoli wciskać pręt tłoka (lewa ilustracja poniżej) do oporu, tzn. gdy prowadnica na pręcie tłoka osiągnie uchwyt na palec (prawa ilustracja poniżej).



8.	Ustawienie dawki Obrócić koniec pręta tłoka o 90 stopni w kierunku zgodnym lub przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, aż prowadnica pręta tłoka zrówna się ze szczeliną. Może być słyszalne „kliknięcie”. Uwaga: Teraz przyrząd jest gotowy do podania dawki. Nie naciskać pręta tłoka przed wprowadzeniem do oka.	
9.	Podanie wstrzyknięcia Wprowadzić igłę w miejsce wstrzyknięcia do oka. Wstrzyknąć roztwór, wciskając pręt tłoka do oporu, tzn. do momentu, gdy prowadnica znajdzie się w całości w szczelinie. Nie należy wywierać dodatkowego nacisku, gdy prowadnica znajdzie się już w szczelinie. To normalne, że w strzykawce pozostaje niewielka ilość roztworu.	
10.	Ampułkostrzykawka jest przeznaczona do podania jednej dawki i wyłącznie do jednorazowego użytku. Po wstrzyknięciu należy wyrzucić zużytą strzykawkę do pojemnika na ostre odpady.	

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 lipca 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Ireland

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

• **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zgodził się dostarczać materiały edukacyjne dla produktu Eylea przeznaczone dla krajów Unii Europejskiej. Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu i podczas cyklu życia produktu, w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny uzgodni ostateczną wersję materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby, po rozmowach i uzgodnieniach z właściwym organem krajowym w każdym z państw członkowskich, w których produkt leczniczy Eylea znajduje się w obrocie, ośrodki okulistyczne, o których wiadomo, że produkt Eylea będzie stosowany, otrzymały zaktualizowany pakiet informacji dla lekarza zawierający:

- Informację dla lekarza
- Zapis wideo zabiegu wstrzyknięcia doszklistkowego
- Piktogram (schemat) zabiegu wstrzyknięcia doszklistkowego
- Zestaw informacji dla pacjentów (tylko dla dorosłej populacji)

Informacja dla lekarza w materiałach edukacyjnych zawiera następujące elementy kluczowe:

- Techniki wstrzyknięcia doszklistkowego, w tym użycie igły 30 G i kąt wstrzyknięcia
- Fiolka i ampułkostrzykawka są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku
- Konieczność usunięcia nadmiaru produktu ze strzykawki przed wstrzyknięciem produktu Eylea w celu uniknięcia przedawkowania (tylko w populacji dorosłych)
- Monitorowanie pacjentów po wstrzyknięciu doszklistkowym, w tym monitorowanie ostrości wzroku i wzrostu ciśnienia śródgałkowego po wstrzyknięciu
- Informacje na temat najważniejszych objawów podmiotowych i przedmiotowych zdarzeń niepożądanych związanych ze wstrzyknięciem doszklistkowym, do których zalicza się zapalenie wnętrza gałki ocznej, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki oraz zaćmę
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Kobiety w czasie ciąży nie powinny stosować produktu Eylea (tylko w populacji dorosłych)

Następujące kluczowe elementy są specyficzne dla wskazania ROP (retinopatia wcześniaków):

- Stosowanie pediatrycznego urządzenia dozującego jest obowiązkowe
- Konieczność prawidłowego przygotowania pediatrycznego urządzenia dozującego przed wstrzyknięciem
- Urządzenie dozujące dla dzieci jest przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku

Pakiet informacyjny dla pacjenta dla populacji dorosłych zawiera broszurę informacyjną dla pacjenta i jej wersję audio. Broszura informacyjna dla pacjenta zawiera następujące elementy kluczowe:

- Ulotka informacyjna dla pacjenta
- Kto może być leczony produktem Eylea
- Czynności związane z przygotowaniem do leczenia produktem Eylea
- Dalsze postępowanie po zastosowaniu produktu Eylea

- Informacje na temat najważniejszych objawów podmiotowych i przedmiotowych ciężkich zdarzeń niepożądanych, do których zalicza się zapalenie wnętrza gałki ocznej, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki oraz zaćmę
- Okoliczności, w których konieczna jest pilna konsultacja medyczna
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Kobiety w czasie ciąży nie powinny stosować produktu Eylea

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO
Ampułkostrzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 3,6 mg afliberceptu w 0,09 ml roztworu (40 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
E 432;
sodu diwodorofosforan jednowodny;
disodu wodorofosforan siedmiowodny;
sodu chlorek;
sacharoza;
woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułkostrzykawka zawiera 3,6 mg afliberceptu w 0,09 ml roztworu (40 mg/ml)
Zapewnia jedną pojedynczą dawkę 2 mg/0,05 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego.
Do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Otwierać jałowy blister tylko w czystym pomieszczeniu zabiegowym.
Przed wykonaniem iniekcji usunąć nadmiar produktu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/797/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Aby uzyskać informacje lokalne, zeskanuj tutaj, aby przejść na stronę internetową <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.

Kod QR zawiera link do ulotki informacyjnej dołączonej do opakowania.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA FOLII BLISTRA
Ampułkostrzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 3,6 mg afliberceptu w 0,09 ml roztworu (40 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka zawiera 3,6 mg w 0,09 ml roztworu (40 mg/ml).
Zapewnia jedną pojedynczą dawkę 2 mg/0,05 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego.
Do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Otwierać jałowy blister tylko w czystym pomieszczeniu zabiegowym.
Przed wykonaniem iniekcji usunąć nadmiar produktu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/797/001

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA
Ampulkostrzykawka**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eylea 40 mg/ml iniekcja
aflibercept
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Ekstrahowalna objętość - 0,09 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO
Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce
aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera 4 mg afliberceptu w 0,1 ml roztworu (40 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
E 432;
sodu diwodorofosforan jednowodny;
disodu wodorofosforan siedmiowodny;
sodu chlorek;
sacharoza;
woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka zawiera 4 mg afliberceptu w 0,1 ml roztworu (40 mg/ml).

Igła z filtrem 18 G

Zapewnia jedną pojedynczą dawkę 2 mg/0,05 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego.
Do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Przed wykonaniem iniekcji usunąć nadmiar produktu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/797/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Aby uzyskać informacje lokalne, zeskanuj tutaj, aby przejść na stronę internetową
<https://www.pi.bayer.com/eylea2>.

Kod QR zawiera link do ulotki dołączonej do opakowania.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA
Fiolka**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eylea 40 mg/ml iniekcja
aflibercept
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Ekstrahowalna objętość – 0,1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – FIOŁKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera 30,1 mg afliberceptu w 0,263 ml roztworu (114,3 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, argininy chlorowodorek, histydyny chlorowodorek jednowodny, histydyna, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka zawiera 30,1 mg afliberceptu w 0,263 ml roztworu (114,3 mg/ml).

Igła z filtrem 18 G

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego

Do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

30,1 mg/0,263 ml

Dawka pojedyncza: 8 mg/0,07 ml

Przed wykonaniem iniekcji usunąć nadmiar produktu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/797/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Aby uzyskać informacje lokalne, zeskanuj tutaj, aby przejść na stronę internetową

<https://www.pi.bayer.com/eylea3>.

Kod QR zawiera link do ulotki dołączonej do opakowania.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA – FIOŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eylea 114,3 mg/ml iniekcja
aflibercept
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30,1 mg/0,263 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – AMPUŁKOSTRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 21 mg afliberceptu w 0,184 ml roztworu (114,3 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, argininy chlorowodorek, histydyny chlorowodorek jednowodny, histydyna, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z systemem dozującym OcuClick

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego
Do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
21 mg/0,184 ml
Dawka pojedyncza: 8 mg/0,07 ml
Przed wykonaniem iniekcji usunąć nadmiar produktu.
Przeczytać wszystkie instrukcje, aby zastosować właściwą dawkę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/797/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Aby uzyskać informacje lokalne, zeskanuj tutaj, aby przejść na stronę internetową
<https://www.pi.bayer.com/eylea4>.

Kod QR zawiera link do ulotki dołączonej do opakowania.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
ZEWNĘTRZNYCH**

**ODKLEJANA ETYKIETA UMIESZCZONA NA WEWNĘTRZNEJ POKRYWIE
PUDEŁKA - AMPULKOSTRZYKAWKA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eylea 114,3 mg/ml

2. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

3. NUMER SERII

Lot

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH FOLIA BLISTRA – AMPUŁKOSTRZYKAWKA
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
aflibercept

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

21 mg/0,184 ml

Dawka pojedyncza: 8 mg/0,07 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA – AMPUŁKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eylea 114,3 mg/ml iniekcja
aflibercept
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

21 mg/0,184 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla dorosłego pacjenta

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce aflibercept

DOROŚLI

Informacje dla opiekunów dzieci urodzonych przedwcześnie, patrz druga strona tej ulotki. [dotyczy 1 języka]

Informacje dla opiekunów dzieci urodzonych przedwcześnie, patrz dalsza część strony. [dotyczy 2 lub więcej języków]

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea
3. Jak otrzymuje się lek Eylea
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eylea
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje

Lek Eylea jest roztworem wstrzykiwanym do oka stosowanym w celu leczenia u osób dorosłych chorób oczu zwanych:

- neowaskularnym (wysiękowym) zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (ang. *Age-related Macular Degeneration*, nAMD) (wysiękowa (neowaskularna) postać AMD),
- obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) (gałęzi BRVO (ang. *Branch Retinal Vein Occlusion*) lub żyły środkowej CRVO (ang. *Central Retinal Vein Occlusion*),
- cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*),
- neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV, ang. *Choroidal Neovascularisation*) wtórną do krótkowzroczności.

Aflibercept jako substancja czynna leku Eylea blokuje aktywność grupy czynników znanych jako czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego A (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor A*, VEGF-A) oraz łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF).

U pacjentów z wysiękową postacią AMD i CNV wtórną do krótkowzroczności czynniki te obecne w nadmiarze wywołują nieprawidłowe powstawanie nowych naczyń krwionośnych w oku. Te nowe naczynia krwionośne mogą powodować wyciek składników krwi do oka i ewentualne uszkodzenie tkanek oka odpowiedzialnych za widzenie.

U pacjentów z niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) występuje blokada w głównym naczyniu krwionośnym, które transportuje krew z siatkówki. W odpowiedzi następuje podwyższenie poziomu VEGF, powodując wyciek płynu do siatkówki, a tym samym opuchnięcie plamki (plamka to środkowa część siatkówki odpowiedzialna za precyzyjne widzenie), które nazywane jest obrzękiem

plamki. Kiedy dochodzi do obrzęku plamki (czyli pojawienia się płynu), widzenie centralne staje się nieostre.

U pacjentów z BRVO dochodzi do blokady jednej lub kilku gałęzi głównego naczynia krwionośnego odprowadzającego krew z siatkówki. W odpowiedzi następuje podwyższenie poziomu VEGF, powodując wysięk płynu do siatkówki, a tym samym obrzęk plamki.

Cukrzycowy obrzęk plamki to obrzęk siatkówki spowodowany wyciekaniem płynu z naczyń krwionośnych w obrębie plamki, występujący u pacjentów z cukrzycą. Plamka to część siatkówki, która jest odpowiedzialna za prawidłowe widzenie. Kiedy dochodzi do obrzęku plamki (czyli pojawienia się płynu), widzenie centralne staje się nieostre.

Wykazano, że lek Eylea zatrzymuje wzrost nowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych w oku, z których często wycieka płyn lub które krwawią. Lek Eylea może pomóc w stabilizacji utraty widzenia związanej z wysiękową postacią AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórną do krótkowzroczności, a w wielu przypadkach może ją zahamować.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea

Pacjent nie otrzyma leku Eylea

- jeśli ma **uczulenie** na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli ma czynne zakażenie lub podejrzenie zakażenia gałki ocznej lub jej okolicy (zakażenie śródgałkowe lub okołogałkowe).
- jeśli ma ciężki stan zapalny oka (odznaczający się bólem lub zaczerwienieniem).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Eylea należy porozmawiać z lekarzem

- jeśli pacjent ma jaskrę.
- jeśli u pacjenta występowały błyski światła lub męty w przeszłości i nastąpił nagły wzrost wielkości i ilości mętów.
- jeśli w ciągu ostatnich lub najbliższych czterech tygodni została przeprowadzona lub jest planowana operacja na oku.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka postać CRVO lub BRVO (niedokrwienne CRVO lub BRVO) leczenie lekiem Eylea nie jest zalecane.

Inne informacje ważne dla pacjenta

- nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
- u niektórych pacjentów wstrzyknięcie leku Eylea może spowodować wzrost ciśnienia w gałce ocznej (śródgałkowego) w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz będzie to monitorować po każdym wstrzyknięciu.
- jeśli u pacjenta doszło do zakażenia lub zapalenia wewnątrz oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej) lub innych powikłań, może temu towarzyszyć ból oka lub nasilone dolegliwości, nasilone zaczerwienienie oka, niewyraźne lub pogorszone widzenie i zwiększona wrażliwość na światło. Ważne jest, aby jak najszybciej zdiagnozować i leczyć jakiegokolwiek objawy.
- lekarz sprawdzi, czy u pacjenta występują inne czynniki ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo przedarcia lub oderwania jednej z warstw tylnej części oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki, odwarstwienie lub przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki), przy których lek Eylea będzie stosowany z zachowaniem ostrożności.
- leku Eylea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez trzy miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Eylea.

Ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów VEGF, substancji podobnych do zawartych w leku Eylea, wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Eylea do oka. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME i CNV wtórną do krótkowzroczności, którzy mieli udar lub mini udar (przejściowy atak niedokrwienny) lub zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Jeśli którykolwiek z wymienionych incydentów odnosi się do pacjenta, lek Eylea będzie stosowany z zachowaniem ostrożności.

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu:

- pacjentów z DME spowodowanym cukrzycą typu I.
- diabetyków z bardzo wysokimi średnimi wartościami stężeń cukru we krwi (HbA1c ponad 12%).
- diabetyków z cukrzycową retinopatią proliferacyjną - chorobą oczu występującą w przebiegu cukrzycy.

Nie ma doświadczenia w leczeniu:

- pacjentów z ostrymi zakażeniami.
- pacjentów z innymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce.
- diabetyków z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.
- pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego z CNV wtórną do krótkowzroczności.
- pacjentów wcześniej leczonych na CNV wtórną do krótkowzroczności.
- pacjentów z uszkodzeniem w obszarze poza środkową częścią plamki (zmiany pozapłamkowe) z CNV wtórną do krótkowzroczności.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, lekarz weźmie to pod uwagę podczas leczenia lekiem Eylea.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Eylea u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w innych wskazaniach niż retinopatia wcześniaków (ROP) nie zostało zbadane.

Eylea a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez trzy miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Eylea.
- Brak doświadczenia w stosowaniu leku Eylea u kobiet w ciąży. Leku Eylea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Eylea.
- Niewielka ilość leku Eylea przenika do mleka kobiecego. Wpływ na noworodki/niemowlęta karmione piersią jest nieznany. Nie zaleca się stosowania leku Eylea podczas karmienia piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po wstrzyknięciu leku Eylea mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki objawy te nie ustąpią.

Eylea zawiera:

- mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”,

- 0,015 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak otrzymuje się lek Eylea

Lekarz doświadczony w podawaniu wstrzyknięć do oka, wstrzyknie lek Eylea do oka w aseptycznych (czystych i sterylnych) warunkach.

Zalecana dawka to 2 mg afliberceptu (0,05 ml).

Lek Eylea jest podawany w postaci iniekcji do oka (wstrzyknięcia do ciała szklistego).

W celu odkażenia oka pacjenta, aby zapobiec infekcji, lekarz przed wstrzyknięciem użyje środka dezynfekującego do płukania oczu. W celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu, który może wystąpić podczas wstrzyknięcia, lekarz poda również środek miejscowo znieczulający.

Wysiękowa postać AMD

Pacjenci z wysiękową postacią AMD są leczeni poprzez podanie jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie kolejnego wstrzyknięcia po upływie dwóch miesięcy.

Następnie lekarz zdecyduje, czy można utrzymać odstęp między kolejnymi wstrzyknięciami wynoszący dwa miesiące, czy też można go stopniowo wydłużać o 2 lub 4 tygodnie, jeśli stan pacjenta będzie stabilny. W przypadku pogorszenia stanu pacjenta odstępy między wstrzyknięciami mogą zostać skrócone.

Wizyty u lekarza pomiędzy iniekcjami nie są konieczne, jeżeli nie występują żadne problemy, chyba że lekarz zalecił inaczej.

Obrzęk plamki wtórny do RVO (gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO)

Lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia. Leczenie rozpocznie się serią comiesięcznych wstrzyknięć leku Eylea.

Przerwa pomiędzy dwoma wstrzyknięciami nie powinna być krótsza niż jeden miesiąc.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Eylea, jeśli pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia.

Iniekcje będą kontynuowane w comiesięcznych odstępach, aż lekarz uzna, że stan pacjenta pozostaje stabilny. Mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje.

Lekarz będzie monitorował odpowiedź pacjenta i może kontynuować leczenie, stopniowo wydłużając odstęp między kolejnymi wstrzyknięciami, aż do uzyskania stabilizacji stanu pacjenta. Jeśli podczas otrzymywania leku w wydłużonych odstępach stan pacjenta pogorszy się, wówczas lekarz odpowiednio skraca odstęp między kolejnymi dawkami.

W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie lekarz ustala harmonogram wizyt kontrolnych i harmonogram wstrzyknięć.

Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular oedema, DME)

Pacjenci z DME są leczeni poprzez podanie jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pierwszych pięciu kolejnych dawkach, a następnie jednego wstrzyknięcia co dwa miesiące.

Odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub być dostosowany do stanu zdrowia w zależności od wyniku badania przeprowadzonego przez lekarza. Lekarz określi harmonogram przyszłych wizyt.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Eylea, jeśli pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia.

CNV wtórna do krótkowzroczności

Pacjenci z CNV wtórną do krótkowzroczności są leczeni jednym wstrzyknięciem. Kolejne wstrzyknięcia będą podane tylko wtedy, jeśli na podstawie badań lekarz stwierdzi, że stan choroby nie uległ poprawie.

Przerwa pomiędzy dwoma wstrzyknięciami nie powinna być krótsza niż jeden miesiąc.

Jeśli choroba ustąpiła i znów powróciła, lekarz może ponownie rozpocząć leczenie.

Lekarz określi harmonogram przyszłych wizyt.

Szczegółowa instrukcja użycia znajduje się na końcu ulotki w punkcie „Jak przygotować i podawać lek Eylea osobom dorosłym”.

Pominięcie otrzymania dawki leku Eylea

Umówić nowy termin na badanie i iniekcję.

Przerwanie leczenia lekiem Eylea

Skonsultować się z lekarzem przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić uogólnione **reakcje alergiczne** (nadwrażliwość). **Mogą one być poważne i wymagać natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem.**

Przy podawaniu leku Eylea mogą wystąpić pewne działania niepożądane, dotyczące oczu, które są związane z procedurą wstrzyknięcia. Niektóre z nich mogą być **poważne** i obejmować **ślepotę, ciężkie zakażenie lub zapalenie wnętrza oka** (zapalenie wnętrza gałki ocznej), **oderwanie, przedarcie lub krwawienie świątłoczulej warstwy w tylnej części oka** (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki), **zmętnienie soczewki** (zaćma), **krwawienie w oku** (krwotok do ciała szklanego), **odłączenie się od siatkówki substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka** (odwarstwienie ciała szklanego) oraz **wzrost ciśnienia wewnątrz oka**, patrz punkt 2. Te poważne działania niepożądane dotyczące oczu wystąpiły w badaniach klinicznych rzadziej niż 1 na 1900 iniekcji.

Jeśli po wstrzyknięciu wystąpi nagłe pogorszenie wzroku lub nasilenie bólu i zaczerwienienia oka **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**

Wykaz działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono wykaz zgłaszanych działań niepożądanych, które mogą być związane z procedurą wstrzykiwania lub z lekiem. Nie należy się niepokoić, ponieważ może nie wystąpić żadne z nich. Wszelkie podejrzewane działania niepożądane należy zawsze omówić z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- pogorszenie wzroku
- krwawienie w tylnej części oka (krwotok siatkówkowy)
- przekrwienie oka spowodowane krwawieniem z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka
- ból oka

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- odwarstwienie lub przedarcie jednej z warstw w tylnej części oka objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym czasami prowadzącymi do pogorszenia widzenia (przedarcie*/odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie/przedarcie siatkówki)
 - o * Schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wysiękową postacią AMD; obserwowane tylko u pacjentów z wysiękową postacią AMD.
- zwyrodnienie siatkówki (powodujące zaburzenia wzroku)
- krwawienie w oku (krwotok do ciała szklistego)
- pewne formy zmętnienia soczewki (zaćma)
- uraz przedniej warstwy gałki ocznej (rogówki)
- wzrost ciśnienia w oku
- widzenie ruchomych kropek (męty w ciele szklistym)
- odłączenie się od siatkówki substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka (odwarstwienie ciała szklistego objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym)
- uczucie obecności czegoś w oku
- zwiększone wytwarzanie łez
- spuchnięcie powieki
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- zaczerwienienie oka

Niezbędne częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- uogólnione reakcje alergiczne (nadwrażliwość) **
 - o ** Zgłaszano reakcje alergiczne, takie jak wysypka, swędzenie (świąd), pokrzywka, a także kilka przypadków ciężkiej alergii (reakcje anafilaktyczne /rzekomoanafilaktyczne).
- ciężkie zapalenie lub zakażenie wnętrza oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej)
- zapalenie tęczówki lub innych części oka (zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, rozbłyski w komorze przedniej)
- zaburzenia czucia w oku
- podrażnienie powieki
- obrzęk przedniej warstwy gałki ocznej (rogówki)

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- ślepotą
- zmętnienie soczewki z powodu urazu (zaćma urazowa)
- zapalenie substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka
- wysięk ropny w przedniej komorze oka
- zapalenie naczyń krwionośnych w tylnej części oka (zapalenie naczyń siatkówki)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie białej części oka z towarzyszącym zaczerwienieniem i bólem (zapalenie twardówki)
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka, zwykle w obecności stanu zapalnego (zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością)

W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwawienia z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka (krwotoku spojówkowego) u pacjentów z nAMD przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Ta zwiększona częstość występowania była porównywalna zarówno u pacjentów leczonych ranibizumabem, jak i u tych, którzy byli leczeni lekiem Eylea.

Ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów VEGF, substancji podobnych do zawartych w leku Eylea, wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Eylea do oka.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko reakcji immunologicznych (tworzenie przeciwciał) przeciwko lekowi Eylea.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eylea

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP (Termin ważności). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2 °C do 8 °C). Nie zamrażać.
- Nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką (poniżej 25°C) do 24 godzin.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eylea

- Substancją czynną leku jest aflibercept. Jedna ampułkostrzykawka zawiera ekstrahowalną objętość wynoszącą co najmniej 0,09 ml, co odpowiada co najmniej 3,6 mg afliberceptu. Jedna ampułkostrzykawka umożliwia podanie dawki 2 mg afliberceptu w 0,05 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: polisorbata 20 (E 432), sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH), disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH), sodu chlorek, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 2. „Eylea zawiera”.

Jak wygląda lek Eylea i co zawiera opakowanie

Lek Eylea ma postać roztworu do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) w ampułkostrzykawce. Roztwór jest bezbarwny lub białawy.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Aby uzyskać informacje lokalne, zeskanuj tutaj, aby przejść na stronę internetową
<https://www.pi.bayer.com/eylea1>.

<-----

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Jak przygotować i podawać lek Eylea osobom dorosłym

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie **do leczenia jednego oka**.

Nie otwierać jałowego blistra z ampułkostrzykawką poza czystym pomieszczeniem zabiegowym.

Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu). Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem.

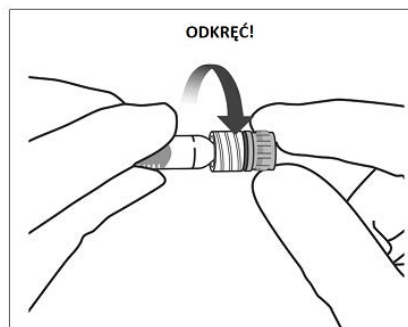
Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i/lub przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt należy usunąć.

Nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką (poniżej 25 °C) do 24 godzin. Po otwarciu blistra należy zachować warunki aseptyczne.

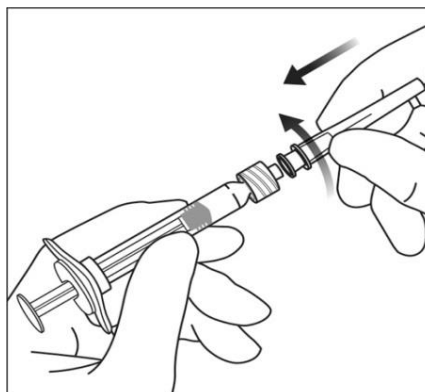
Do podawania doszkliskowego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala.

Instrukcje użycia ampułkostrzykawki:

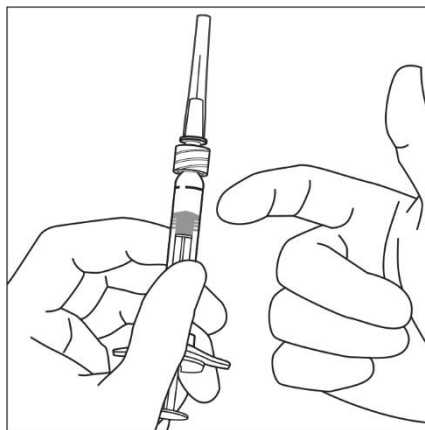
1. Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu Eylea, należy otworzyć opakowanie i wyjąć jałowy blister. Ostrożnie otworzyć blister zapewniając jałowość jego zawartości. Przechowywać strzykawkę na jałowej tacce do chwili, gdy jest się gotowym do jej złożenia.
2. Wyjąć strzykawkę z jałowego blistra z zastosowaniem zasad aseptyki.
3. Aby zdjąć nasadkę strzykawki, należy trzymać strzykawkę w jednej ręce i chwycić nasadkę kciukiem i palcem wskazującym drugiej ręki. Proszę pamiętać: należy odkręcić nasadkę strzykawki (nie odłamywać).



4. Aby uniknąć utraty jałowości produktu, nie wolno ciągnąć za tłok.
5. Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę do końcówki Luer-Lock strzykawki.

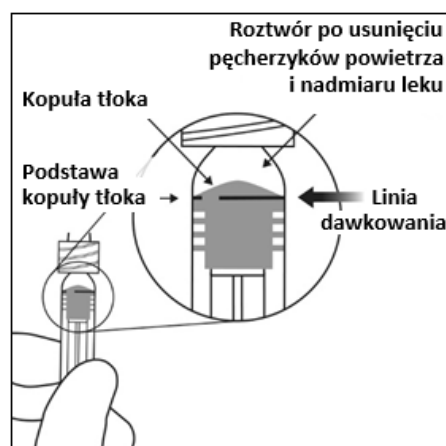
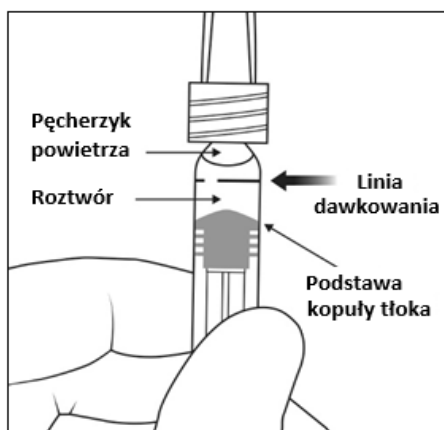


6. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.



7. Wyeliminować wszystkie pęcherzyki i **usunąć nadmiar produktu leczniczego powoli naciskając tłok, aż do wyrównania podstawy kopuły tłoka (nie szczytu kopułki) z linią dawkowania na strzykawce** (co odpowiada 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu).

Uwaga: Dokładne pozycjonowanie tłoka jest bardzo ważne, ponieważ jego nieprawidłowe pozycjonowanie może prowadzić do podania dawki większej lub mniejszej niż zalecana.



8. Wstrzyknąć roztwór, ostrożnie wciskając tłok ze stałym naciskiem. Nie należy wywierać dodatkowego nacisku, gdy tłok osiągnie dno strzykawki. **Nie podawać żadnych pozostałości roztworu zaobserwowanych w strzykawce.**
9. Ampułkostrzykawką jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Pozyskiwanie wielu dawek z ampułkostrzykawki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia. Niezużyta pozostałość leku lub odpady należy utylizować zgodnie z wymogami lokalnymi.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla opiekunów dzieci urodzonych przedwcześnie

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce aflibercept

DZIECI URODZONE PRZEDWCZEŚNIE

Informacje dla dorosłych, patrz druga strona tej ulotki. [dotyczy 1 języka]

Informacje dla dorosłych, patrz góra strony. [dotyczy 2 lub więcej języków]

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku przez dziecko, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza dziecka.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy i działania niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje
2. Co musisz wiedzieć zanim dziecko otrzyma lek Eylea
3. W jaki sposób lek Eylea będzie podany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eylea
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje

Lek Eylea jest roztworem wstrzykiwanym do oka. Lek Eylea należy do grupy leków zwanych lekami przeciwnoewaskularyzacyjnymi. Zawiera substancję czynną o nazwie aflibercept.

Lek Eylea jest stosowany u wcześniaków do leczenia choroby oczu retinopatii wcześniaków (ang. *retinopathy of prematurity*, ROP). Dzieci z ROP mają nieprawidłowy rozrost nowych naczyń krwionośnych w tylnej części oka (siatkówce), wywołany przez czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF). Może to spowodować zaburzenia widzenia, a w ciężkich przypadkach trwałą ślepotę.

Aflibercept jako substancja czynna leku Eylea blokuje aktywność grupy czynników znanych jako czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego A (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor A*, VEGF-A) oraz łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF).

Wykazano, że lek Eylea zatrzymuje wzrost nowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych w oku, z których często wycieka płyn lub które krwawią. Lek Eylea może pomóc w stabilizacji utraty widzenia związanej z ROP, a w wielu przypadkach może ją zahamować.

2. Co musisz wiedzieć zanim dziecko otrzyma lek Eylea

Dziecko nie otrzyma leku Eylea, jeśli

- ma **uczulenie** na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- ma czynne zakażenie lub podejrzenie zakażenia gałki ocznej lub jej okolicy (zakażenie śródgałkowe lub okołogałkowe).
- ma ciężki stan zapalny oka (odznaczający się bólem lub zaczerwienieniem).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Eylea u dziecka należy porozmawiać z lekarzem dziecka:

- jeśli w ciągu ostatnich lub najbliższych czterech tygodni została przeprowadzona lub jest planowana operacja na oku dziecka.

Inne informacje ważne dla pacjenta

- u niektórych pacjentów wstrzyknięcie leku Eylea może spowodować wzrost ciśnienia w gałce ocznej (śródgąłkowego) w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz dziecka będzie to monitorować po każdym wstrzyknięciu.
- jeśli u dziecka doszło do zakażenia lub zapalenia wewnątrz oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej) lub innych powikłań, może temu towarzyszyć **zaczerwienienie/podrażnienie oka, wydzielina z oka, spuchnięcie powieki i zwiększona wrażliwość na światło**. Ważne jest, aby jak najszybciej zdiagnozować i leczyć jakiegokolwiek objawy.

Należy natychmiast poinformować lekarza dziecka, jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek z wymienionych oznak lub objawów.

- lekarz dziecka sprawdzi, czy u dziecka występują inne czynniki ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo przedarcia lub oderwania jednej z warstw tylnej części oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki), przy których lek Eylea będzie stosowany z zachowaniem ostrożności.

Ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów VEGF, substancji podobnych do zawartych w leku Eylea, wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Eylea do oka.

Nie ma doświadczenia w leczeniu:

- pacjentów z ostrymi zakażeniami.
- pacjentów z innymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy dziecka, lekarz dziecka weźmie to pod uwagę podczas leczenia lekiem Eylea.

Eylea a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi dziecka o wszystkich lekach otrzymywanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które dziecko ma otrzymać.

Eylea zawiera:

- mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”
- 0,003 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,01 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. W jaki sposób lek Eylea będzie podany

Lekarz doświadczony w podawaniu wstrzyknięć do oka, wstrzyknie lek Eylea do oczu dziecka w aseptycznych (czystych i sterylnych) warunkach.

Zalecana dawka to 0,4 mg afliberceptu (0,01 ml).

Lek Eylea jest podawany w postaci iniekcji do oka dziecka (wstrzyknięcia do ciała szklistego).

W celu odkażenia oka dziecka, aby zapobiec infekcji, lekarz dziecka przed wstrzyknięciem użyje środka dezynfekującego do płukania oczu. W celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu, który może wystąpić podczas wstrzyknięcia, lekarz dziecka poda dziecku również środek miejscowo znieczulający.

Leczenie rozpoczyna się od pojedynczego wstrzyknięcia do każdego oka i może ono być podawane tego samego dnia do obu oczu. Lekarz dziecka będzie kontrolował stan oka (oczu) dziecka. W zależności od odpowiedzi dziecka na leczenie lekarz dziecka zdecyduje, czy i kiedy konieczne jest dalsze leczenie. Odstęp między wstrzyknięciem 2 dawek do tego samego oka powinien wynosić przynajmniej 4 tygodnie.

Szczegółowa instrukcja użycia znajduje się na końcu ulotki w punkcie „Jak przygotować i podawać lek Eylea wcześniakom”.

Przerwanie leczenia lekiem Eylea

Jeśli opiekun rozważa przerwanie leczenia lekiem Eylea u dziecka, należy omówić to z lekarzem dziecka podczas następnej wizyty. Lekarz dziecka doradzi opiekunowi i podejmie decyzję, jak długo należy prowadzić leczenie lekiem Eylea u dziecka.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza dziecka.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zgłoszone u więcej niż jednego dziecka urodzonego przedwcześnie to

- **odwarstwienie warstwy w tylnej części oka** (odwarstwienie siatkówki)
- **krwawienie w tylnej części oka** (krwotok siatkówkowy)
- **przekrwienie oka** spowodowane krwawieniem z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka (krwotok spojówkowy)
- **krwawienie w miejscu wstrzyknięcia** (krwotok w miejscu wstrzyknięcia)
- **wzrost ciśnienia w oku**
- **spuchnięcie powieki** (obrzęk powieki)

Dodatkowe działania niepożądane, które były obserwowane, gdy lek Eylea był podawany **dorosłym**, są wymienione poniżej. Te działania niepożądane mogą również wystąpić u wcześniaków.

- **reakcje uczuleniowe** (nadwrażliwość).

Mogą one być poważne i wymagać natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem dziecka.

Działania niepożądane dotyczące oczu, które są związane z procedurą wstrzyknięcia mogą być **poważne** i obejmować

- **ślepotę**,
- **ciężkie zakażenie lub zapalenie wnętrza oka** (zapalenie wnętrza gałki ocznej),
- **oderwanie, przedarcie lub krwawienie** światłoczułej warstwy w tylnej części oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki),
- **zmętnienie soczewki** (zaćma),
- **krwawienie w oku** (krwotok do ciała szklistego),
- **odłączenie się od siatkówki substancji przypominającej żel**, znajdującej się wewnątrz oka (odłączenie ciała szklistego)
- **wzrost ciśnienia wewnątrz oka** (zwiększenie ciśnienia śródgałkowego), patrz punkt 2.

Te poważne działania niepożądane dotyczące oczu wystąpiły w badaniach klinicznych rzadziej niż 1 na 1900 iniekcji u dorosłych.

Ważne jest jak najszybsze rozpoznanie i leczenie ciężkich działań niepożądanych, takich jak zapalenie wnętrza oka lub odwarstwienie siatkówki.

Należy natychmiast poinformować lekarza dziecka w razie zauważenia objawów w oku dziecka po wstrzyknięciu, takich jak

- **zaczerwienienie/podrażnienie**
- **wydzielina z oka**
- **spuchnięcie powieki**

- **zwiększona wrażliwość na światło**

Inne działania niepożądane występujące u dorosłych są opisane poniżej.

Wykaz działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono wykaz zgłaszanych działań niepożądanych, które mogą być związane z procedurą wstrzykiwania lub z lekiem. Nie należy się niepokoić, ponieważ u dziecka może nie wystąpić żadne z nich. Wszelkie podejrzewane działania niepożądane należy zawsze omówić z lekarzem dziecka.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- pogorszenie wzroku
- krwawienie w tylnej części oka (krwotok siatkówkowy)
- przekrwienie oka spowodowane krwawieniem z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka
- ból oka

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- odwarstwienie lub przedarcie jednej z warstw w tylnej części oka objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym czasami prowadzącymi do pogorszenia widzenia (przedarcie*/odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie/przedarcie siatkówki)
 - o * Schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wysiękową postacią AMD; obserwowane tylko u pacjentów z wysiękową postacią AMD.
- zwyrodnienie siatkówki (powodujące zaburzenia wzroku)
- krwawienie w oku (krwotok do ciała szklistego)
- pewne formy zmętnienia soczewki (zaćma)
- uraz przedniej warstwy gałki ocznej (rogówki)
- wzrost ciśnienia w oku
- widzenie ruchomych kropek (męty w ciele szklistym)
- odłączenie się od siatkówki substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka (odłączenie ciała szklistego objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym)
- uczucie obecności czegoś w oku
- zwiększone wytwarzanie łez
- spuchnięcie powieki
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- zaczerwienienie oka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- uogólnione reakcje alergiczne (nadwrażliwość) **
 - o ** Zgłaszano reakcje alergiczne, takie jak wysypka, swędzenie (świąd), pokrzywka, a także kilka przypadków ciężkiej alergii (reakcje anafilaktyczne /rzekomoanafilaktyczne).
- ciężkie zapalenie lub zakażenie wnętrza oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej)
- zapalenie tęczówki lub innych części oka (zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, rozbłyski w komorze przedniej)
- zaburzenia czucia w oku
- podrażnienie powieki
- obrzęk przedniej warstwy gałki ocznej (rogówki)

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- ślepota
- zmętnienie soczewki z powodu urazu (zaćma urazowa)
- zapalenie substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka
- wysięk ropny w przedniej komorze oka
- zapalenie naczyń krwionośnych w tylnej części oka (zapalenie naczyń siatkówki)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie białej części oka z towarzyszącym zaczerwienieniem i bólem (zapalenie twardówki)
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka, zwykle w obecności stanu zapalnego (zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością)

Ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów VEGF, substancji podobnych do zawartych w leku Eylea, wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Eylea do oka.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko reakcji immunologicznych (tworzenie przeciwciał) przeciwko lekowi Eylea.

W razie pytań dotyczących jakichkolwiek działań niepożądanych należy zwrócić się do lekarza dziecka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli opiekun zauważy jakiegokolwiek objawy niepożądane u dziecka, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eylea

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP (Termin ważności). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2 °C do 8 °C). Nie zamrażać.
- Nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką (poniżej 25°C) do 24 godzin.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eylea

- Substancją czynną leku jest aflibercept. Jedna ampułkostrzykawka zawiera ekstrahowalną objętość wynoszącą co najmniej 0,09 ml, co odpowiada co najmniej 3,6 mg afliberceptu. Jedna ampułkostrzykawka umożliwia podanie pojedynczej dawki 0,4 mg afliberceptu w 0,01 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: polisorbat 20 (E 432), sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH), disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH), sodu chlorek, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 2. „Eylea zawiera”.

Jak wygląda lek Eylea i co zawiera opakowanie

Lek Eylea ma postać roztworu do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) w ampułkostrzykawce. Roztwór jest bezbarwny lub bladożółty.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen

Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Aby uzyskać informacje lokalne, zeskanuj tutaj, aby przejść na stronę internetową
<https://www.pi.bayer.com/eylea1>.

<-----

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Jak przygotować i podawać lek Eylea wcześniakom

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie **do leczenia jednego oka**. Pobranie wielu dawek z ampułkostrzykawki może zwiększyć ryzyko zanieczyszczenia i późniejszego zakażenia.

Nie otwierać jałowego blistra z ampułkostrzykawką poza czystym pomieszczeniem zabiegowym. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 0,4 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,01 ml roztworu). W leczeniu wcześniaków należy stosować pediatryczne urządzenie dozujące PICLEO w połączeniu z ampułkostrzykawką do podawania pojedynczej dawki 0,4 mg afliberceptu (co odpowiada 0,01 ml roztworu do wstrzykiwań). Patrz poniższy punkt „**Instrukcja użycia ampułkostrzykawki**”.

Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i/lub przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt należy usunąć.

Nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką (poniżej 25 °C) do 24 godzin. Po otwarciu blistra należy zachować warunki aseptyczne.

Do podawania doszklistkowego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala.

Instrukcje użycia ampułkostrzykawki:

W celu przygotowania ampułkostrzykawki do podania wcześniakom należy postępować zgodnie z krokami 1 i 2 poniżej, a następnie przestrzegać instrukcji użycia dołączonej do opakowania pediatrycznego urządzenia dozującego PICLEO.

1. Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu Eylea, należy otworzyć opakowanie i wyjąć jałowy blister. Ostrożnie otworzyć blister zapewniając jałowość jego zawartości. Przechowywać strzykawkę na jałowej tacce do chwili, gdy jest się gotowym do jej złożenia.
2. Wyjąć strzykawkę z jałowego blistra z zastosowaniem zasad aseptyki.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce aflibercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea
3. Jak otrzymuje się lek Eylea
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eylea
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje

Lek Eylea jest roztworem wstrzykiwanym do oka stosowanym w celu leczenia u osób dorosłych chorób oczu zwanych:

- neowaskularnym (wysiękowym) zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (ang. *Age-related Macular Degeneration*, nAMD) (wysiękowa (neowaskularna) postać AMD),
- obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) (gałęzi BRVO (ang. *Branch Retinal Vein Occlusion*) lub żyły środkowej CRVO (ang. *Central Retinal Vein Occlusion*),
- cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*),
- neowaskularyzacją naczyńiówkową (CNV, ang. *Choroidal Neovascularisation*) wtórną do krótkowzroczności.

Aflibercept jako substancja czynna leku Eylea blokuje aktywność grupy czynników znanych jako czynnik wzrostu śródbłonna naczyńiowego A (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor A*, VEGF-A) oraz łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF).

U pacjentów z wysiękową postacią AMD i CNV wtórną do krótkowzroczności czynniki te obecne w nadmiarze wywołują nieprawidłowe powstawanie nowych naczyń krwionośnych w oku. Te nowe naczynia krwionośne mogą powodować wyciek składników krwi do oka i ewentualne uszkodzenie tkanek oka odpowiedzialnych za widzenie.

U pacjentów z niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) występuje blokada w głównym naczyniu krwionośnym, które transportuje krew z siatkówki. W odpowiedzi następuje podwyższenie poziomu VEGF, powodując wyciek płynu do siatkówki, a tym samym opuchnięcie plamki (plamka to środkowa część siatkówki odpowiedzialna za precyzyjne widzenie), które nazywane jest obrzękiem plamki. Kiedy dochodzi do obrzęku plamki (czyli pojawienia się płynu), widzenie centralne staje się nieostre.

U pacjentów z BRVO dochodzi do blokady jednej lub kilku gałęzi głównego naczynia krwionośnego odprowadzającego krew z siatkówki. W odpowiedzi następuje podwyższenie poziomu VEGF, powodując wysięk płynu do siatkówki, a tym samym obrzęk plamki.

Cukrzycowy obrzęk siatkówki to obrzęk siatkówki spowodowany wyciekaniem płynu z naczyń krwionośnych w obrębie siatkówki, występujący u pacjentów z cukrzycą. Siatkówka to część siatkówki, która jest odpowiedzialna za prawidłowe widzenie. Kiedy dochodzi do obrzęku siatkówki (czyli pojawienia się płynu), widzenie centralne staje się nieostre.

Wykazano, że lek Eylea zatrzymuje wzrost nowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych w oku, z których często wycieka płyn lub które krwawią. Lek Eylea może pomóc w stabilizacji utraty widzenia związanej z wysiękową postacią AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórną do krótkowzroczności, a w wielu przypadkach może ją zahamować.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea

Pacjent nie otrzyma leku Eylea:

- jeśli ma uczulenie na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli ma czynne zakażenie lub podejrzenie zakażenia gałki ocznej lub jej okolicy (zakażenie śródgałkowe lub okołogałkowe).
- jeśli ma ciężki stan zapalny oka (odznaczający się bólem lub zaczerwienieniem).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Eylea należy porozmawiać z lekarzem:

- jeśli pacjent ma jaskrę.
- jeśli u pacjenta występowały błyski światła lub męty w przeszłości i nastąpił nagły wzrost wielkości i ilości mętów.
- jeśli w ciągu ostatnich lub najbliższych czterech tygodni została przeprowadzona lub jest planowana operacja na oku.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka postać CRVO lub BRVO (niedokrwienna CRVO lub BRVO) leczenie lekiem Eylea nie jest zalecane.

Inne informacje ważne dla pacjenta:

- nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
- u niektórych pacjentów wstrzyknięcie leku Eylea może spowodować wzrost ciśnienia w gałce ocznej (śródgałkowego) w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz będzie to monitorować po każdym wstrzyknięciu.
- jeśli u pacjenta doszło do zakażenia lub zapalenia wewnątrz oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej) lub innych powikłań, może temu towarzyszyć ból oka lub nasilone dolegliwości, nasilone zaczerwienienie oka, niewyraźne lub pogorszone widzenie i zwiększona wrażliwość na światło. Ważne jest, aby jak najszybciej zdiagnozować i leczyć jakiegokolwiek objawy.
- lekarz sprawdzi, czy u pacjenta występują inne czynniki ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo przedarcia lub oderwania jednej z warstw tylnej części oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki, odwarstwienie lub przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki), przy których lek Eylea będzie stosowany z zachowaniem ostrożności.
- leku Eylea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez trzy miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Eylea.

Ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów VEGF, substancji podobnych do zawartych w leku Eylea, wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Eylea do oka. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME i CNV wtórną do krótkowzroczności, którzy mieli udar lub mini udar (przejściowy atak niedokrwienny)

lub zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Jeśli którykolwiek z wymienionych incydentów odnosi się do pacjenta, lek Eylea będzie stosowany z zachowaniem ostrożności.

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu:

- pacjentów z DME spowodowanym cukrzycą typu I.
- diabetyków z bardzo wysokimi średnimi wartościami stężeń cukru we krwi (HbA1c ponad 12%).
- diabetyków z cukrzycową retinopatią proliferacyjną - chorobą oczu występującą w przebiegu cukrzycy.

Nie ma doświadczenia w leczeniu:

- pacjentów z ostrymi zakażeniami.
- pacjentów z innymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce.
- diabetyków z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.
- pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego z CNV wtórną do krótkowzroczności.
- pacjentów wcześniej leczonych na CNV wtórną do krótkowzroczności.
- pacjentów z uszkodzeniem w obszarze poza środkową częścią plamki (zmiany pozaplamkowe) z CNV wtórną do krótkowzroczności.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, lekarz weźmie to pod uwagę podczas leczenia lekiem Eylea.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Eylea u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało zbadane, ponieważ wysiękowa postać AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórną do krótkowzroczności występują głównie u dorosłych. Lek Eylea nie ma zastosowania w tej grupie wiekowej.

Eylea a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez trzy miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Eylea.
- Brak doświadczenia w stosowaniu leku Eylea u kobiet w ciąży. Leku Eylea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Eylea.
- Niewielka ilość leku Eylea przenika do mleka kobiecego. Wpływ na noworodki/niemowlęta karmione piersią jest nieznany. Nie zaleca się stosowania leku Eylea podczas karmienia piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po wstrzyknięciu leku Eylea mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki objawy te nie ustąpią.

Eylea zawiera:

- mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”,
- 0,015 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak otrzymuje się lek Eylea

Lekarz doświadczony w podawaniu wstrzyknięć do oka, wstrzyknie lek Eylea do oka w aseptycznych (czystych i sterylnych) warunkach.

Zalecana dawka to 2 mg afliberceptu (0,05 ml).

Lek Eylea jest podawany w postaci iniekcji do oka (wstrzyknięcia do ciała szklistego).

W celu odkażenia oka pacjenta, aby zapobiec infekcji, lekarz przed wstrzyknięciem użyje środka dezynfekującego do płukania oczu. W celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu, który może wystąpić podczas wstrzyknięcia, lekarz poda również środek miejscowo znieczulający.

Wysiękowa postać AMD

Pacjenci z wysiękową postacią AMD są leczeni poprzez podanie jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie kolejnego wstrzyknięcia po upływie dwóch miesięcy.

Następnie lekarz zdecyduje, czy można utrzymać odstęp między kolejnymi wstrzyknięciami wynoszący dwa miesiące, czy też można go stopniowo wydłużać o 2 lub 4 tygodnie, jeśli stan pacjenta będzie stabilny. W przypadku pogorszenia stanu pacjenta odstępy między wstrzyknięciami mogą zostać skrócone.

Wizyty u lekarza pomiędzy iniekcjami nie są konieczne, jeżeli nie występują żadne problemy, chyba że lekarz zalecił inaczej.

Obrzęk plamki wtórny do RVO (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO)

Lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia. Leczenie rozpocznie się serią comiesięcznych wstrzyknięć leku Eylea.

Przerwa pomiędzy dwoma wstrzyknięciami nie powinna być krótsza niż jeden miesiąc.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Eylea, jeśli pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia.

Iniekcje będą kontynuowane w comiesięcznych odstępach, aż lekarz uzna, że stan pacjenta pozostaje stabilny. Mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejnych, comiesięcznych iniekcji.

Lekarz będzie monitorował odpowiedź pacjenta i może kontynuować leczenie, stopniowo wydłużając odstęp między kolejnymi wstrzyknięciami, aż do uzyskania stabilizacji stanu pacjenta. Jeśli podczas otrzymywania leku w wydłużonych odstępach stan pacjenta pogorszy się, wówczas lekarz odpowiednio skraca odstęp między kolejnymi dawkami.

W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie lekarz ustala harmonogram wizyt kontrolnych i harmonogram wstrzyknięć.

Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular oedema, DME)

Pacjenci z DME są leczeni poprzez podanie jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pierwszych pięciu kolejnych dawkach, a następnie jednego wstrzyknięcia co dwa miesiące.

Odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub być dostosowany do stanu zdrowia w zależności od wyniku badania przeprowadzonego przez lekarza. Lekarz określi harmonogram przyszłych wizyt.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Eylea, jeśli pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia.

CNV wtórna do krótkowzroczności

Pacjenci z CNV wtórną do krótkowzroczności są leczeni jednym wstrzyknięciem. Kolejne wstrzyknięcia będą podane tylko wtedy, jeśli na podstawie badań lekarz stwierdzi, że stan choroby nie uległ poprawie.

Przerwa pomiędzy dwoma wstrzyknięciami nie powinna być krótsza niż jeden miesiąc.

Jeśli choroba ustąpiła i znów powróciła, lekarz może ponownie rozpocząć leczenie.

Lekarz określi harmonogram przyszłych wizyt.

Pominięcie otrzymania dawki leku Eylea

Umówić nowy termin na badanie i iniekcję.

Przerwanie leczenia lekiem Eylea

Skonsultować się z lekarzem przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić uogólnione **reakcje alergiczne** (nadwrażliwość). **Mogą one być poważne i wymagać natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem.**

Przy podawaniu leku Eylea mogą wystąpić pewne działania niepożądane, dotyczące oczu, które są związane z procedurą wstrzyknięcia. Niektóre z nich mogą być **poważne** i obejmować **ślepotę, ciężkie zakażenie lub zapalenie wnętrza oka** (zapalenie wnętrza gałki ocznej), **oderwanie, przedarcie lub krwawienie siatkówkowej warstwy w tylnej części oka** (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki), **zmętnienie soczewki** (zaćma), **krwawienie w oku** (krwotok do ciała szklistego), **odłączenie się od siatkówki substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka** (odwarstwienie ciała szklistego) oraz **wzrost ciśnienia wewnątrz oka**, patrz punkt 2. Te poważne działania niepożądane dotyczące oczu wystąpiły w badaniach klinicznych rzadziej niż 1 na 1900 iniekcji.

Jeśli po wstrzyknięciu wystąpi nagłe pogorszenie wzroku lub nasilenie bólu i zaczerwienienia oka **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**

Wykaz działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono wykaz zgłaszanych działań niepożądanych, które mogą być związane z procedurą wstrzykiwania lub z lekiem. Nie należy się niepokoić, ponieważ może nie wystąpić żadne z nich. Wszelkie podejrzanym działania niepożądane należy zawsze omówić z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- pogorszenie wzroku
- krwawienie w tylnej części oka (krwotok siatkówkowy)
- przekrwienie oka spowodowane krwawieniem z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka
- ból oka

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- odwarstwienie lub przedarcie jednej z warstw w tylnej części oka objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym czasami prowadzącymi do pogorszenia widzenia

(przedarcie*/odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie/przedarcie siatkówki)

- zwyrodnienie siatkówki (powodujące zaburzenia wzroku)
- krwawienie w oku (krwotok do ciała szklanego)
- pewne formy zmętnienia soczewki (zaćma)
- uraz przedniej warstwy gałki ocznej (rogówki)
- wzrost ciśnienia w oku
- widzenie ruchomych kropek (męty w ciele szklanym)
- odłączenie się od siatkówki substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka (odwarstwienie ciała szklanego objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklanym)
- uczucie obecności czegoś w oku
- zwiększone wytwarzanie łez
- spuchnięcie powieki
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- zaczerwienienie oka

*) Schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wysiękową postacią AMD; obserwowane tylko u pacjentów z wysiękową postacią AMD.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- uogólnione reakcje alergiczne (nadwrażliwość) **
- ciężkie zapalenie lub zakażenie wnętrza oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej)
- zapalenie tęczówki lub innych części oka (zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, rozkłaski w komorze przedniej)
- zaburzenia czucia w oku
- podrażnienie powieki
- obrzęk przedniej warstwy gałki ocznej (rogówki)

** Zgłaszano reakcje alergiczne, takie jak wysypka, swędzenie (świąd), pokrzywka, a także kilka przypadków ciężkiej alergii (reakcje anafilaktyczne /rzekomoanafilaktyczne).

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- ślepotą
- zmętnienie soczewki z powodu urazu (zaćma urazowa)
- zapalenie substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka
- wysięk ropny w przedniej komorze oka
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka (zapalenie naczyń siatkówki)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie białej części oka z towarzyszącym zaczerwienieniem i bólem (zapalenie twardówki)
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka, zwykle w obecności stanu zapalnego (zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością)

W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwawienia z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka (krwotoku spojówkowego) u pacjentów z nAMD przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Ta zwiększona częstość występowania była porównywalna zarówno u pacjentów leczonych ranibizumabem, jak i u tych, którzy byli leczeni lekiem Eylea.

Ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów VEGF, substancji podobnych do zawartych w leku Eylea, wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Eylea do oka.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko reakcji immunologicznych (tworzenie przeciwciał) przeciwko lekowi Eylea.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eylea

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP (Termin ważności). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać.
- Nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką (poniżej 25°C) do 24 godzin.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eylea

- Substancją czynną leku jest aflibercept. Jedna fiołka zawiera ekstrahowalną objętość wynoszącą co najmniej 0,1 ml, co odpowiada co najmniej 4 mg afliberceptu. Jedna fiołka umożliwia podanie dawki 2 mg afliberceptu w 0,05 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: polisorbat 20 (E 432), sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH), disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH), sodu chlorek, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 2. „Eylea zawiera”.

Jak wygląda lek Eylea i co zawiera opakowanie

Lek Eylea ma postać roztworu do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) w fiolce. Roztwór jest bezbarwny lub bladożółty.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę + 1 igłę z filtrem.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Aby uzyskać informacje lokalne, zeskanuj tutaj, aby przejść na stronę internetową <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.
Kod QR zawiera link do ulotki dołączonej do opakowania.

<-----

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Fiolka jest przeznaczona wyłącznie **do leczenia jednego oka**.

Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu). Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem.

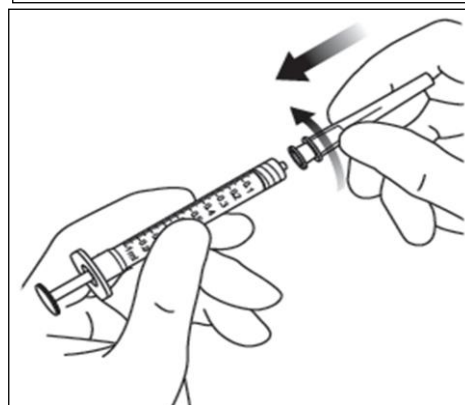
Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i/lub przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt należy usunąć.

Nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką (poniżej 25°C) do 24 godzin. Po otwarciu fiolki należy zachować warunki aseptyczne.

Do podawania doszkliskowego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala.

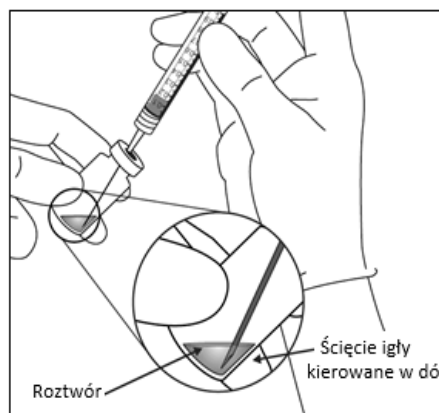
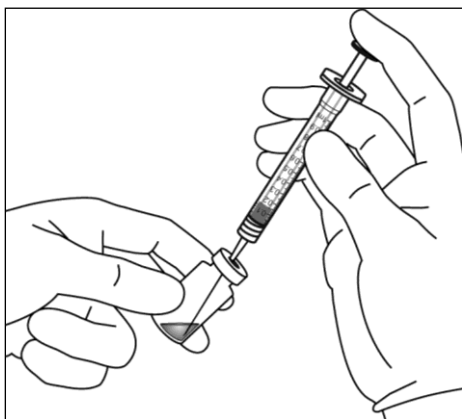
Instrukcja użycia fiolki:

1. Zdjąć plastikowe wieczko i zdezynfekować zewnętrzną stronę gumowego korka fiolki.
2. Dołączyć dostarczoną w pudełku igłę 18 G z 5-mikrometrowym filtrem do 1-mililitrowej jałowej strzykawki z połączeniem Luer-Lock.

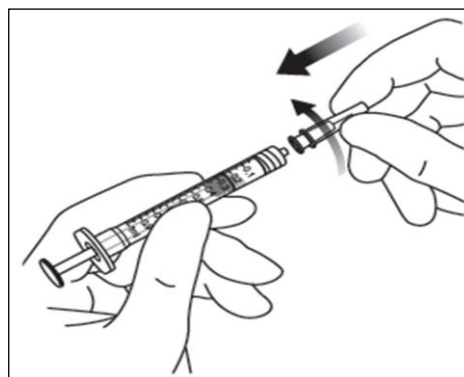


3. Wkłuć igłę z filtrem przez środkową część korka fiolki aż do jej całkowitego wsunięcia, tak aby igła dotknęła dna fiolki lub dolnej krawędzi fiolki.

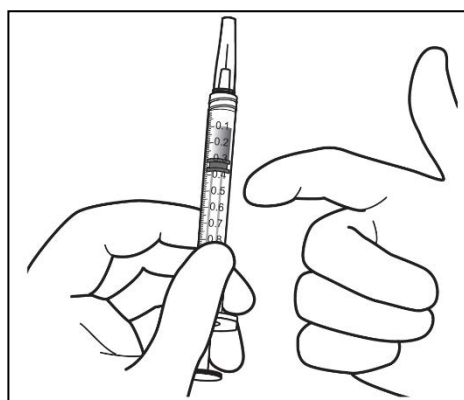
4. Zachowując zasady aseptyki, pobrać całą zawartość produktu Eylea z fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, lekko przechyloną w celu ułatwienia całkowitego pobrania zawartości. Aby zapobiec wprowadzeniu powietrza należy upewnić się, że skos igły z filtrem jest zanurzony w płynie. Sukcesywnie nachylać fiolkę w trakcie pobierania płynu utrzymując skos igły z filtrem zanurzony w płynie.



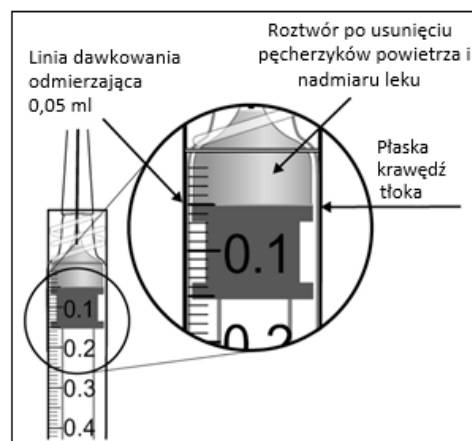
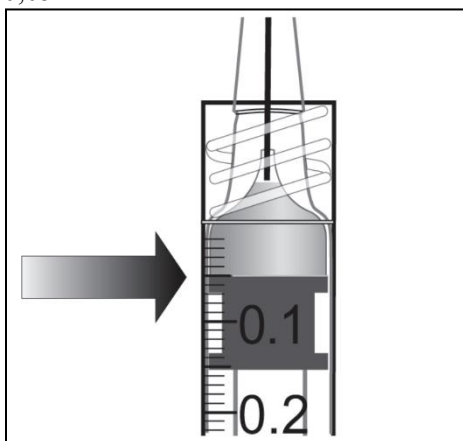
5. Podczas opróżniania fiolki należy wystarczająco odciągnąć trzon tłoka, aby zupełnie opróżnić igłę z filtrem.
6. Usunąć igłę z filtrem i wyrzucić zgodnie z przepisami.
Uwaga: do wstrzyknięcia do ciała szklistego nie stosować igły z filtrem.
7. Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę 30 G x ½ cala do końcówki Luer-Lock strzykawki.



8. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.



9. Wyeliminować wszystkie pęcherzyki i usunąć nadmiar produktu leczniczego, powoli naciskając tłok, tak aby płaska krawędź końcówki tłoka była zrównana z linią na strzykawce oznaczającą 0,05 ml.



10. Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Pozyskiwanie wielu dawek z jednej fiołki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia. Niezużyta pozostałość leku lub odpady należy utylizować zgodnie z wymogami lokalnymi.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań aflibercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea
3. Jak otrzymuje się lek Eylea
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eylea
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Eylea

Lek Eylea zawiera substancję czynną aflibercept. Należy do grupy leków zwanych lekami antyneoewaskularyzacyjnymi.

Lekarz będzie wstrzykiwać lek Eylea do oka w celu leczenia następujących chorób oczu u osób dorosłych:

- wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *Age-related Macular Degeneration*) (wysiękowa postać AMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (gałęzi, żyły środkowej i żył obejmujących połowę siatkówki) (RVO, ang. *Retinal Vein Occlusion*).

Zaburzenia te dotyczą plamki. Plamka jest centralną częścią błony światłoczułej (siatkówki) w tylnej części oka. Jest odpowiedzialna za wyraźne widzenie.

Wysiękowa postać AMD jest powodowana tworzeniem się nieprawidłowych naczyń krwionośnych i ich wzrostem pod plamką. Z nieprawidłowych naczyń krwionośnych może wyciekać płyn lub krew do oka. Nieszczelne naczynia krwionośne powodujące obrzęk plamki powodują DME. U pacjentów z RVO jedno lub więcej naczyń krwionośnych odprowadzających krew z siatkówki jest zablokowanych. W odpowiedzi następuje podwyższenie stężenia VEGF, powodując wyciek płynu do siatkówki, a tym samym opuchnięcie plamki (plamka to środkowa część siatkówki odpowiedzialna za precyzyjne widzenie). Takie opuchnięcie nazywane jest obrzękiem plamki. Kiedy dochodzi do obrzęku plamki (czyli pojawienia się płynu), widzenie centralne staje się nieostre.

Te zaburzenia mogą mieć niekorzystny wpływ na wzrok.

Jak działa lek Eylea

Lek Eylea zatrzymuje wzrost nowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych w oku. Lek Eylea może pomóc w stabilizacji widzenia i często je poprawić.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea

Pacjent nie otrzyma leku Eylea, jeśli:

- ma uczulenie na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- ma zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy,
- ma ból lub zaczerwienienie oka (ciężki stan zapalny oka).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Eylea należy porozmawiać z lekarzem, jeśli:

- pacjent ma jaskrę – chorobę oka spowodowaną wysokim ciśnieniem w oku,
- u pacjenta występowały błyski światła lub ciemne pływające plamy w przeszłości i nastąpił nagły wzrost ich wielkości i ilości,
- w ciągu ostatnich 4 tygodni została przeprowadzona operacja na oku lub operacja na oku jest planowana w ciągu najbliższych 4 tygodni.

Należy **natychmiast** powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy:

- zaczerwienienie oka,
- ból oka,
- zwiększony dyskomfort,
- niewyraźne lub osłabione widzenie,
- zwiększona wrażliwość na światło.

Mogą to być objawy stanu zapalnego lub zakażenia i lekarz może przerwać podawanie leku Eylea.

Inne informacje ważne dla pacjenta:

- nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia lekiem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
- u niektórych pacjentów wstrzyknięcie leku Eylea może spowodować wzrost ciśnienia w gałce ocznej w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz będzie to monitorować po każdym wstrzyknięciu.
- lekarz sprawdzi, czy u pacjenta występują inne czynniki ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo przedarcia lub oderwania jednej z warstw tylnej części oka. W takich przypadkach lekarz poda lek Eylea z zachowaniem ostrożności
- kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Eylea.

Stosowanie substancji podobnych do zawartych w leku Eylea wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne, które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Teoretycznie może się to również zdarzyć po iniekcji leku Eylea do oka. Jeśli pacjent miał udar, mini udar lub zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, lekarz poda lek Eylea z zachowaniem ostrożności.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Eylea u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało zbadane, ponieważ wskazane choroby występują głównie u dorosłych. Lek Eylea nie ma zastosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Eylea a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Eylea.
- Doświadczenie w stosowaniu leku Eylea u kobiet w ciąży jest ograniczone. Kobiety nie powinny otrzymywać leku Eylea w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla kobiety przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- Niewielka ilość leku Eylea przenika do mleka kobiecego. Wpływ na noworodki/niemowlęta karmione piersią jest nieznany. Nie zaleca się stosowania leku Eylea podczas karmienia piersią.

Dlatego jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po otrzymaniu leku Eylea mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki objawy te nie ustąpią.

Eylea zawiera polisorbata 20

Ten produkt leczniczy zawiera 0,021 mg polisorbata 20 w każdej dawce 0,07 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbata mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak otrzymuje się lek Eylea

Zalecana dawka to 8 mg afliberceptu na wstrzyknięcie.

Wysiękowa postać AMD i DME

- Pacjent otrzyma 1 iniekcję co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące.
- Następnie odstęp między iniekcjami może być wydłużony do 6 miesięcy. Lekarz zdecyduje o częstotliwości leczenia w zależności od stanu oka.
- Jeśli lekarz zmieni leczenie na Eylea 114,3 mg/ml, to zdecyduje o częstotliwości leczenia po pierwszym zastrzyku.

Obrzęk pławki wtórny do RVO

- Pacjent otrzyma 1 iniekcję co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące.
- Następnie lekarz zdecyduje o częstotliwości leczenia w zależności od stanu oka.
- Jeśli lekarz zmieni leczenie na Eylea 114,3 mg/ml, to zdecyduje o częstotliwości leczenia po pierwszym zastrzyku.

Sposób podawania

Lekarz wstrzyknie lek Eylea do oka (wstrzyknięcia do ciała szklistego).

W celu odkażenia oka pacjenta, aby zapobiec infekcji, lekarz przed wstrzyknięciem użyje środka dezynfekującego do płukania oczu. W celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu podczas wstrzyknięcia, lekarz poda środek miejscowo znieczulający w postaci kropli do oka.

Pominięcie otrzymania dawki leku Eylea

Jak najszybciej umówić nowy termin z lekarzem.

Przed przerwaniem leczenia lekiem Eylea

Porozmawiać z lekarzem przed przerwaniem leczenia. Zaprzestanie leczenia może zwiększyć ryzyko utraty wzroku i wzrok może się pogorszyć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane związane ze wstrzykiwaniem leku Eylea wynikają z samego działania leku lub z procedury wstrzykiwania i dotyczą głównie oka.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u 1 na 10 osób:
 - zmętnienie soczewki (zaćma)
 - wzrost ciśnienia wewnątrz oka
 - krwawienie w tylnej części oka (krwotok siatkówkowy)
 - krwawienie wewnątrz oka (krwotok do ciała szklistego).
- niezbyt częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u 1 na 100 osób
 - niektóre formy zmętnienia soczewki (zaćma podtorebkowa/jądrowa)
 - oderwanie, przedarcie lub krwawienie światłoczułej warstwy w tylnej części oka, powodujące błyski światła z mętami w ciele szklistym, czasami prowadzące do utraty wzroku (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki).

Inne możliwe działania niepożądane

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- reakcje alergiczne
- widzenie ruchomych kropek (męty w ciele szklistym)
- odłączenie się substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka (odwarstwienie ciała szklistego)
- zmniejszona ostrość widzenia
- ból oka
- krwawienie wewnątrz oka (krwotok do ciała szklistego)
- uszkodzenie przezroczystej warstwy gałki ocznej znajdującej się przed tęczówką (punkcikowate zapalenie rogówki, otarcie rogówki)

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- odwarstwienie lub przedarcie jednej z warstw w tylnej części oka objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym czasami prowadzącymi do pogorszenia widzenia (przedarcie/odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki)
- zapalenie tęczówki, innych części oka lub żelopodobnej substancji wewnątrz oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie ciała szklistego)
- pewne formy zmętnienia soczewki (zaćma korowa)
- uraz przedniej warstwy gałki ocznej (nadżerka rogówki)
- niewyraźne widzenie
- ból oka w miejscu wstrzyknięcia
- uczucie obecności czegoś w oku
- zwiększone wytwarzanie łez
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- zaczerwienienie oka
- zmętnienie soczewki (zmętnienie soczewkowe)
- obrzęk powieki
- zaczerwienienie oka (przekrwienie oka)
- podrażnienie w miejscu iniekcji
- zwyrodnienie błony światłoczułej w tylnej części oka (zwyrodnienie siatkówki)
- obrzęk przedniej warstwy gałki ocznej (obrzęk rogówki)

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):

- ślepota
- poważny stan zapalny lub infekcja wewnątrz oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej)
- podrażnienie powiek
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka (zapalenie naczyń siatkówki)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie białej części oka z towarzyszącym zaczerwienieniem i bólem (zapalenie twardówki)
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka, zwykle w obecności stanu zapalnego (zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością)

Poza powyższymi działaniami niepożądanymi mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- nieprawidłowe czucie w oku
- uszkodzenie powierzchni przezroczystej przedniej warstwy oka (ubytek nabłonka rogówki)
- zapalenie innych części oka (zapalenie komory przedniej)
- zmętnienie soczewki spowodowane urazem (zaćma urazowa)
- ropa w oku (ropostek)
- ciężkie reakcje alergiczne

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eylea

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.
- Nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką (poniżej 25 °C) do 24 godzin.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eylea

- Substancją czynną leku jest aflibercept. 1 ml roztworu zawiera 114,3 mg afliberceptu. Każda fiolka zawiera 0,263 ml. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 0,07 ml, zawierającej 8 mg afliberceptu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, argininy chlorowodorek, histydyny chlorowodorek jednowodny, histydyna, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 2. „Eylea zawiera polisorbat 20”.

Jak wygląda lek Eylea i co zawiera opakowanie

Lek Eylea ma postać roztworu do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań). Roztwór jest bezbarwny lub białozółty.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę + 1 igłę z filtrem.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Aby uzyskać informacje lokalne, zeskanuj tutaj, aby przejść na stronę internetową <https://www.pi.bayer.com/eylea3>. Kod QR zawiera link do ulotki dołączonej do opakowania.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

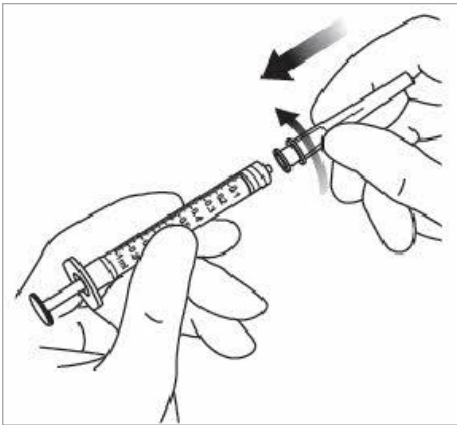
Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku, wyłącznie do jednego oka. Pobieranie wielu dawek z jednej fiolki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia.

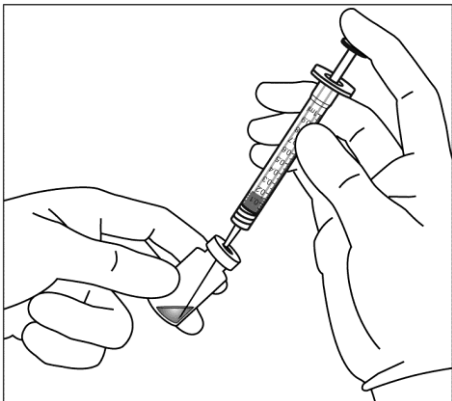
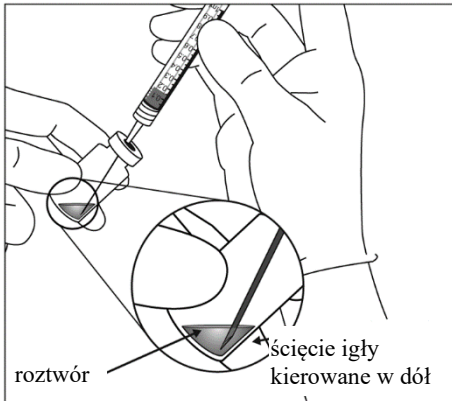
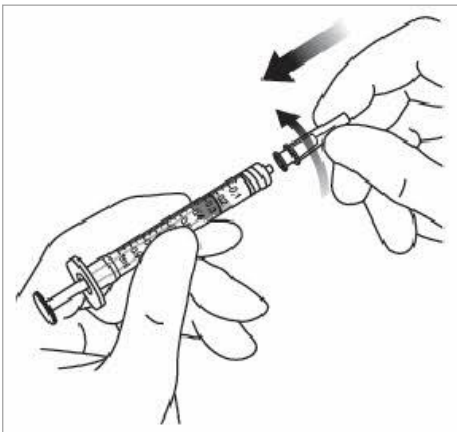
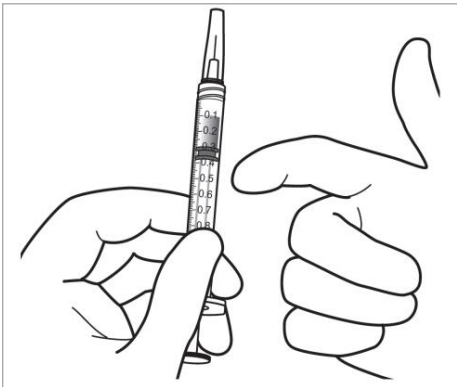
Nie używać, jeśli opakowanie lub jego elementy są przeterminowane, uszkodzone lub zostały naruszone.

Należy sprawdzić etykietę na fiolce, aby upewnić się, że produkt leczniczy Eylea jest w dawce, której zamierza się użyć. Dawka 8 mg wymaga użycia fiolki Eylea 114,3 mg/ml.

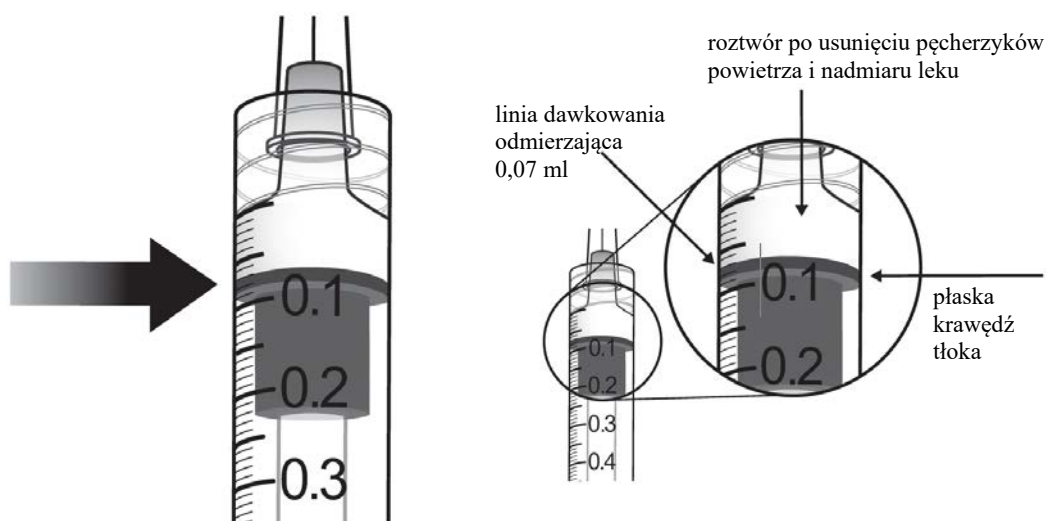
Wstrzyknięcie do ciała szklistego należy wykonać przy pomocy igły iniekcyjnej 30 G × ½ cala (*nie wchodzi w skład zestawu*).

Użycie igły o mniejszym rozmiarze (większej liczbie na skali grubości Gauge) niż zalecana igła iniekcyjna 30 G × ½ cala może spowodować zwiększenie siły wykonania iniekcji.

1.	Przed podaniem należy skontrolować wzrokowo roztwór do wstrzykiwań. Nie używać fiolki, jeśli widoczne są cząstki stałe, zmętnienie lub przebarwienie.	
2.	Zdjąć plastikowe wieczko i zdezynfekować zewnętrzną stronę gumowego korka fiolki.	
3.	W punktach 3-10 postępować zgodnie z techniką aseptyczną. Dołączyć dostarczoną w pudełku igłę z filtrem do 1-mililitrowej jałowej strzykawki z połączeniem Luer-Lock.	

4.	Wkłuć igłę z filtrem przez środkową część korka fiolki, aż do jej całkowitego wsunięcia, tak aby igła dotknęła dna fiolki lub dolnej krawędzi fiolki.	
5.	Pobrać całą zawartość produktu leczniczego Eylea z fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, lekko przechyloną w celu ułatwienia całkowitego pobrania zawartości. Aby zapobiec wprowadzeniu powietrza należy upewnić się, że skos igły z filtrem jest zanurzony w płynie. Sukcesywnie nachylać fiolkę w trakcie pobierania płynu utrzymując skos igły z filtrem zanurzony w płynie.	 
6.	Podczas opróżniania fiolki należy wystarczająco odciągnąć trzon tłoka, aby zupełnie opróżnić igłę z filtrem. Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu.	
7.	Usunąć igłę z filtrem i wyrzucić zgodnie z przepisami. Uwaga: Do wstrzyknięcia do ciała szklistego nie stosować igły z filtrem.	
8.	Mocno przykręcić igłę 30 G × ½ cala do końcówki Luer-Lock strzykawki.	
9.	Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.	

10. Aby wyeliminować wszystkie pęcherzyki i usunąć nadmiar produktu leczniczego, należy powoli nacisnąć tłok, tak aby płaska krawędź końcówki tłoka była zrównana z linią na strzykawce oznaczającą **0,07 ml**.



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce aflibercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea
3. Jak otrzymuje się lek Eylea
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eylea
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Eylea

Lek Eylea zawiera substancję czynną aflibercept. Należy do grupy leków zwanych lekami antyneowaskularyzacyjnymi.

Lekarz będzie wstrzykiwać lek Eylea do oka w celu leczenia następujących chorób oczu u osób dorosłych:

- wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *Age-related Macular Degeneration*) (wysiękowa postać AMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (gałęzi, żyły środkowej i żył obejmujących połowę siatkówki) (RVO, ang. *Retinal Vein Occlusion*).

Zaburzenia te dotyczą plamki. Plamka jest centralną częścią błony światłoczułej (siatkówki) w tylnej części oka. Jest odpowiedzialna za wyraźne widzenie.

Wysiękowa postać AMD jest powodowana tworzeniem się nieprawidłowych naczyń krwionośnych i ich wzrostem pod plamką. Z nieprawidłowych naczyń krwionośnych może wyciekać płyn lub krew do oka. Nieszczelne naczynia krwionośne powodujące obrzęk plamki powodują DME. U pacjentów z RVO jedno lub więcej naczyń krwionośnych odprowadzających krew z siatkówki jest zablokowanych. W odpowiedzi następuje podwyższenie stężenia VEGF, powodując wyciek płynu do siatkówki, a tym samym opuchnięcie plamki (plamka to środkowa część siatkówki odpowiedzialna za precyzyjne widzenie). Takie opuchnięcie nazywane jest obrzękiem plamki. Kiedy dochodzi do obrzęku plamki (czyli pojawienia się płynu), widzenie centralne staje się nieostre.

Te zaburzenia mogą mieć niekorzystny wpływ na wzrok.

Jak działa lek Eylea

Lek Eylea zatrzymuje wzrost nowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych w oku. Lek Eylea może pomóc w stabilizacji widzenia i często je poprawić.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea

Pacjent nie otrzyma leku Eylea, jeśli:

- ma uczulenie na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- ma zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy,
- ma ból lub zaczerwienienie oka (ciężki stan zapalny oka).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Eylea należy porozmawiać z lekarzem, jeśli:

- pacjent ma jaskrę – chorobę oka spowodowaną wysokim ciśnieniem w oku,
- u pacjenta występowały błyski światła lub ciemne pływające plamy w przeszłości i nastąpił nagły wzrost ich wielkości i ilości,
- w ciągu ostatnich 4 tygodni została przeprowadzona operacja na oku lub operacja na oku jest planowana w ciągu najbliższych 4 tygodni.

Należy **natychmiast** powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy:

- zaczerwienienie oka,
- ból oka,
- zwiększony dyskomfort,
- niewyraźne lub osłabione widzenie,
- zwiększona wrażliwość na światło.

Mogą to być objawy stanu zapalnego lub zakażenia i lekarz może przerwać podawanie leku Eylea.

Inne informacje ważne dla pacjenta:

- nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia lekiem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
- u niektórych pacjentów wstrzyknięcie leku Eylea może spowodować wzrost ciśnienia w gałce ocznej w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz będzie to monitorować po każdym wstrzyknięciu.
- lekarz sprawdzi, czy u pacjenta występują inne czynniki ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo przedarcia lub oderwania jednej z warstw tylnej części oka. W takich przypadkach lekarz poda lek Eylea z zachowaniem ostrożności
- kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Eylea.

Stosowanie substancji podobnych do zawartych w leku Eylea wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne, które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Teoretycznie może się to również zdarzyć po iniekcji leku Eylea do oka. Jeśli pacjent miał udar, mini udar lub zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, lekarz poda lek Eylea z zachowaniem ostrożności.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Eylea u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało zbadane, ponieważ wskazane choroby występują głównie u dorosłych. Lek Eylea nie ma zastosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Eylea a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Eylea.
- Doświadczenie w stosowaniu leku Eylea u kobiet w ciąży jest ograniczone. Kobiety nie powinny otrzymywać leku Eylea w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla kobiety przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- Niewielka ilość leku Eylea przenika do mleka kobiecego. Wpływ na noworodki/niemowlęta karmione piersią jest nieznany. Nie zaleca się stosowania leku Eylea podczas karmienia piersią.

Dlatego jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po otrzymaniu leku Eylea mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki objawy te nie ustąpią.

Eylea zawiera polisorbata 20

Ten produkt leczniczy zawiera 0,021 mg polisorbata 20 w każdej dawce 0,07 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbata mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o występujących alergiach.

3. Jak otrzymuje się lek Eylea

Zalecana dawka to 8 mg afliberceptu na wstrzyknięcie.

Wysiękowa postać AMD i DME

- Pacjent otrzyma 1 iniekcję co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące.
- Następnie odstęp między iniekcjami może być wydłużony do 6 miesięcy. Lekarz zdecyduje o częstotliwości leczenia w zależności od stanu oka.
- Jeśli lekarz zmieni leczenie na Eylea 114,3 mg/ml, to zdecyduje o częstotliwości leczenia po pierwszym zastrzyku.

Obrzęk pławki wtórny do RVO

- Pacjent otrzyma 1 iniekcję co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące.
- Następnie lekarz zdecyduje o częstotliwości leczenia w zależności od stanu oka.
- Jeśli lekarz zmieni leczenie na Eylea 114,3 mg/ml, to zdecyduje o częstotliwości leczenia po pierwszym zastrzyku.

Sposób podawania

Lekarz wstrzyknie lek Eylea do oka (wstrzyknięcia do ciała szklistego).

W celu odkażenia oka pacjenta, aby zapobiec infekcji, lekarz przed wstrzyknięciem użyje środka dezynfekującego do płukania oczu. W celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu podczas wstrzyknięcia, lekarz poda środek miejscowo znieczulający w postaci kropli do oka.

Pominięcie otrzymania dawki leku Eylea

Jak najszybciej umówić nowy termin z lekarzem.

Przed przerwaniem leczenia lekiem Eylea

Porozmawiać z lekarzem przed przerwaniem leczenia. Zaprzestanie leczenia może zwiększyć ryzyko utraty wzroku i wzrok może się pogorszyć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane związane ze wstrzykiwaniem leku Eylea wynikają z samego działania leku lub z procedury wstrzykiwania i dotyczą głównie oka.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u 1 na 10 osób:
 - zmętnienie soczewki (zaćma)
 - wzrost ciśnienia wewnątrz oka
 - krwawienie w tylnej części oka (krwotok siatkówkowy)
 - krwawienie wewnątrz oka (krwotok do ciała szklistego).
- niezbyt częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u 1 na 100 osób
 - niektóre formy zmętnienia soczewki (zaćma podtorebkowa/jądrowa)
 - oderwanie, przedarcie lub krwawienie światłoczułej warstwy w tylnej części oka, powodujące błyski światła z mętami w ciele szklistym, czasami prowadzące do utraty wzroku (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki).

Inne możliwe działania niepożądane

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- reakcje alergiczne
- widzenie ruchomych kropek (męty w ciele szklistym)
- odłączenie się substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka (odwarstwienie ciała szklistego)
- zmniejszona ostrość widzenia
- ból oka
- krwawienie wewnątrz oka (krwotok do ciała szklistego)
- uszkodzenie przezroczystej warstwy gałki ocznej znajdującej się przed tęczówką (punkcikowate zapalenie rogówki, otarcie rogówki)

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- odwarstwienie lub przedarcie jednej z warstw w tylnej części oka objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym czasami prowadzącymi do pogorszenia widzenia (przedarcie/odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki)
- zapalenie tęczówki, innych części oka lub żelopodobnej substancji wewnątrz oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie ciała szklistego)
- pewne formy zmętnienia soczewki (zaćma korowa)
- uraz przedniej warstwy gałki ocznej (nadżerka rogówki)
- niewyraźne widzenie
- ból oka w miejscu wstrzyknięcia
- uczucie obecności czegoś w oku
- zwiększone wytwarzanie łez
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- zaczerwienienie oka
- zmętnienie soczewki (zmętnienie soczewkowe)
- obrzęk powieki
- zaczerwienienie oka (przekrwienie oka)
- podrażnienie w miejscu iniekcji
- zwyrodnienie błony światłoczułej w tylnej części oka (zwyrodnienie siatkówki)
- obrzęk przedniej warstwy gałki ocznej (obrzęk rogówki)

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):

- ślepotą
- poważny stan zapalny lub infekcja wewnątrz oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej)
- podrażnienie powiek
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka (zapalenie naczyń siatkówki)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie białej części oka z towarzyszącym zaczerwienieniem i bólem (zapalenie twardówki)
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka, zwykle w obecności stanu zapalnego (zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością)

Poza powyższymi działaniami niepożądanymi mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- nieprawidłowe czucie w oku
- uszkodzenie powierzchni przezroczystej przedniej warstwy oka (ubytek nabłonka rogówki)
- zapalenie innych części oka (zapalenie komory przedniej)
- zmętnienie soczewki spowodowane urazem (zaćma urazowa)
- ropa w oku (ropostek)
- ciężkie reakcje alergiczne

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eylea

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.
- Przechowywać ampułkostrzykawkę w jej blistrze i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Przed użyciem nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C do 24 godzin.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eylea

- Substancją czynną leku jest aflibercept. 1 ml roztworu zawiera 114,3 mg afliberceptu. Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,184 ml. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 0,07 ml, zawierającej 8 mg afliberceptu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, argininy chlorowodorek, histydyny chlorowodorek jednowodny, histydyna, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 2. „Eylea zawiera polisorbat 20”.

Jak wygląda lek Eylea i co zawiera opakowanie

Lek Eylea 114,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce ma postać roztworu do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań). Roztwór jest bezbarwny lub bladożółty.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen

Niemcy

Wytwórca
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Aby uzyskać informacje lokalne, zeskanuj tutaj, aby przejść na stronę internetową <https://www.pi.bayer.com/eylea4>. Kod QR zawiera link do ulotki dołączonej do opakowania.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ampułkostrzykawka z systemem dozującym OcuClick jest przeznaczona do jednorazowego użytku wyłącznie do jednego oka. Pobieranie wielu dawek z jednej ampułkostrzykawki z systemem dozującym OcuClick może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia.

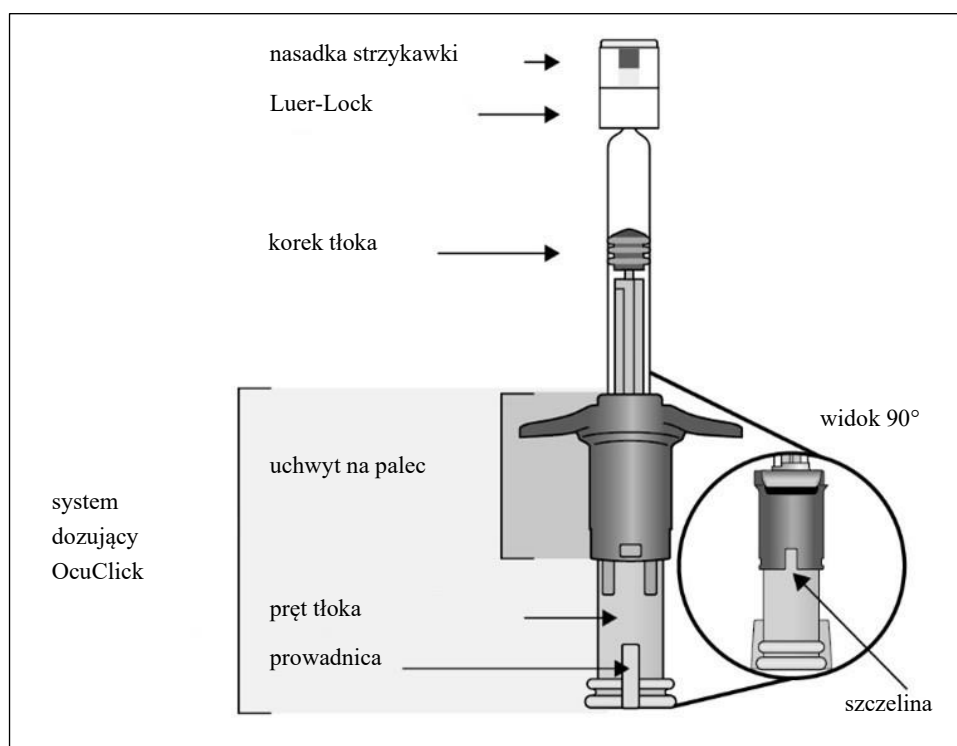
Nie używać, jeśli opakowanie lub jego elementy są przeterminowane, uszkodzone lub zostały naruszone.

Należy sprawdzić etykietę na ampułkostrzykawce z systemem dozującym OcuClick, aby upewnić się, że produkt leczniczy Eylea jest w dawce, której zamierza się użyć. Dawka 8 mg wymaga użycia ampułkostrzykawki Eylea 114,3 mg/ml.

Wstrzyknięcie do ciała szklistego należy wykonać przy pomocy igły iniekcyjnej 30 G × ½ cala (nie wchodzi w skład zestawu).

Użycie igły o mniejszym rozmiarze (większej liczbie na skali grubości Gauge) niż zalecana igła iniekcyjna 30 G × ½ cala może spowodować zwiększenie siły wykonania iniekcji.

Opis ampułkostrzykawki ze zintegrowanym systemem dozującym OcuClick



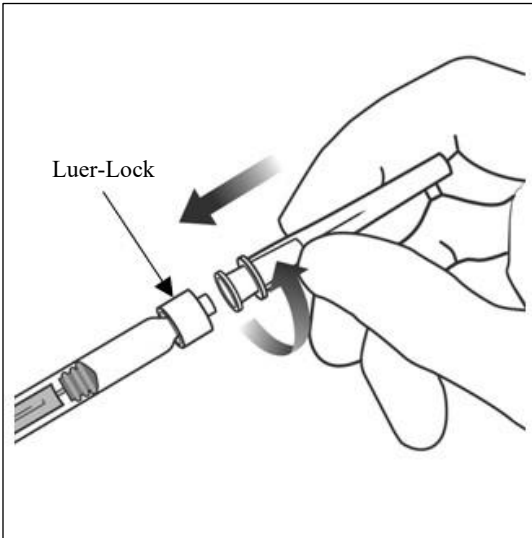
1. Przygotowanie

Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu Eylea 114,3 mg/ml, należy otworzyć opakowanie i wyjąć jałowy blister. Ostrożnie otworzyć blister, zapewniając jałowość jego zawartości.

Przechowywać strzykawkę na jałowej tacce do chwili, gdy jest się gotowym do podłączenia igły iniekcyjnej.

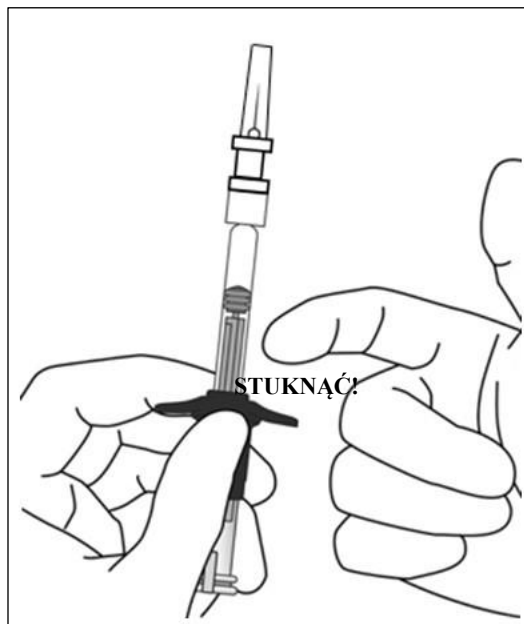
Zachowywać zasady aseptyki podczas wykonywania kroków 2-9.

2. Wyjęcie strzykawki

	Wyjąć strzykawkę z jałowego blistra.
3.	Kontrola strzykawki i roztworu do wstrzykiwań Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli - widoczne są cząstki stałe, zmętnienie lub przebarwienie - jakkolwiek część ampułkostrzykawki z systemem dozującym OcuClick jest uszkodzona lub poluzowana - nasadka strzykawki jest odłączona od Luer-Lock.
4.	Odłamanie nasadki strzykawki W celu odłamania (nie odkręcenia) nasadki strzykawki należy trzymać strzykawkę w jednej ręce, a nasadkę strzykawki kciukiem i palcem wskazującym drugiej ręki. Uwaga: Nie ciągnąć za przęt tłoka. 
5.	Podłączenie igły Mocno przykręcić igłę 30 G x ½ cala do końcówki Luer-Lock strzykawki. 

6. Usunięcie pęcherzyków powietrza

Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.

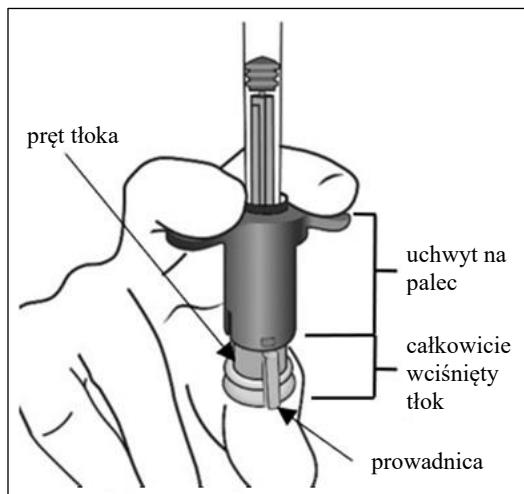
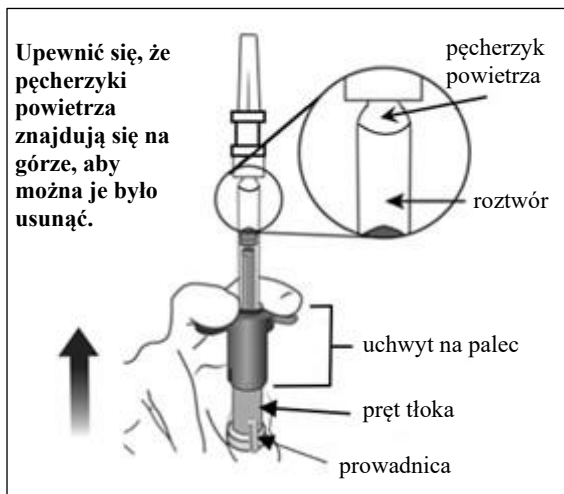


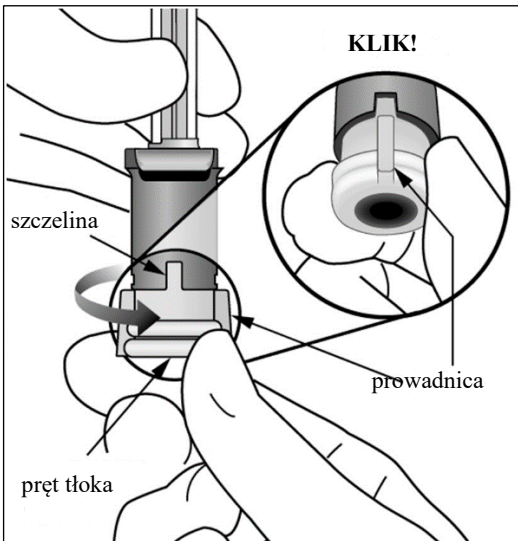
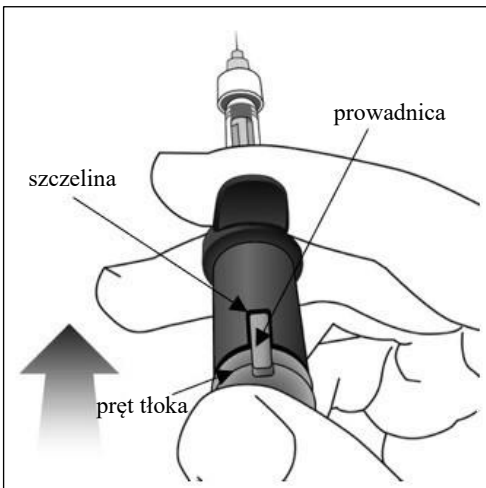
7. Usunięcie powietrza i nadmiaru roztworu w celu przygotowania

Strzykawka nie ma linii dawkowania, ponieważ została zaprojektowana do mechanicznego ustawiania dawki, jak wyjaśniono w poniższych krokach.

Przygotowanie i ustawienie dawki należy wykonać według poniższych kroków.

Aby usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza i nadmiar produktu leczniczego, należy powoli wciskać pręt tłoka (lewa ilustracja poniżej) do oporu, tzn. gdy prowadnica na pręcie tłoka osiągnie uchwyt na palec (prawa ilustracja poniżej).



8.	Ustawienie dawki Obrócić koniec pręta tłoka o 90 stopni w kierunku zgodnym lub przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, aż prowadnica pręta tłoka zrówna się ze szczeliną. Może być słyszalne „kliknięcie”. Uwaga: Teraz przyrząd jest gotowy do podania dawki. Nie naciskać pręta tłoka przed wprowadzeniem do oka. 
9.	Podanie wstrzyknięcia Wprowadzić igłę w miejsce wstrzyknięcia do oka. Wstrzyknąć roztwór, wciskając pręt tłoka do oporu, tzn. do momentu, gdy prowadnica znajdzie się w całości w szczelinie. Nie należy wywierać dodatkowego nacisku, gdy prowadnica znajdzie się już w szczelinie. To normalne, że w strzykawce pozostaje niewielka ilość roztworu. 
10.	Ampułkostrzykawka jest przeznaczona do podania jednej dawki i wyłącznie do jednorazowego użytku. Po wstrzyknięciu należy wyrzucić zużytą strzykawkę do pojemnika na ostre odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących afliberceptu (wskazanie(-a) okulistyczne)) wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące zapalenia naczyń siatkówki z okluzją lub bez niej, pochodzące z badań klinicznych, literatury, spontanicznych zgłoszeń oraz uwzględniając mechanizm działania, PRAC stoi na stanowisku, że istnieje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowego pomiędzy afliberceptem i zapaleniem naczyń siatkówki z okluzją lub bez niej.

PRAC uznał, że informacje o produkcie dla produktów zawierających aflibercept (we wszystkich postaciach farmaceutycznych) powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitety CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących afliberceptu (wskazanie(-a) okulistyczne)) CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną aflibercept (wskazanie(-a) okulistyczne) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitety CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.