

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eylea 40 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 40 mg афлиберцепт (aflibercept)*.

Една предварително напълнена спринцовка съдържа използваем обем от най-малко 0,09 ml, отговарящи на най-малко 3,6 mg афлиберцепт. Това осигурява използваемо количество за доставяне на единична доза 0,05 ml, съдържащи 2 mg афлиберцепт, за възрастни пациенти или единична доза 0,01 ml, съдържащи 0,4 mg афлиберцепт, за преждевременно родени кърмачета.

*Фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за човешки съдов ендотелен растежен фактор VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), свързани с Fc-частта на човешки IgG1, и произведен в K1 клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт и изоосмотичен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Eylea е показан при възрастни за лечение на

- неоваскуларна (влажна) възрастообусловена дегенерация на макулата (ВДМ) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на оток на макулата, вследствие на оклузия на ретинална вена (ОРВ) (оклузия на разклонение на ретинална вена (ОРРВ) или оклузия на централната ретинална вена (ОЦРВ)) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на диабетен макулен едем (ДМЕ) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на миопична хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ) (вж. точка 5.1).

Eylea е показан при преждевременно родени кърмачета за лечение на

- ретинопатия на недоносеното (РН) със заболяване на зона I (стадий 1+, 2+, 3 или 3+), зона II (стадий 2+ или 3+) или АЗ-РН (агресивна задна РН).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Eylea е само за интравитреално инжектиране.

Eylea трябва да се прилага само от лекар специалист с опит в приложението на интравитреални инжекции.

Дозировка

Влажна ВДМ

Препоръчителната доза за Eylea е 2 mg афлиберцепт, отговарящи на 0,05 ml.

Лечението с Eylea започва с една инжекция месечно в три последователни дози. След това, интервалът между приложенията се удължава на два месеца.

Въз основа на преценката на лекаря за зрителни и/или анатомични резултати, интервалът между приложенията може да бъде поддържан на два месеца или да бъде допълнително удължен, като се използва лечение и продължаване на схемата на прилагане, при което интервалите на инжектиране се удължават с по 2 или 4 седмици до достигане на стабилни зрителни и/или анатомични резултати.

Ако зрителните и/или анатомичните резултати се влошат, интервалът на лечение трябва да бъде съответно намален.

Няма изискване за мониториране между инжекциите. Въз основа на преценката на лекаря, графикът на посещенията за мониториране може да е на по-малки интервали от посещенията за инжекции.

Интервали на лечение, по-големи от четири месеца или по-малки от 4 седмици между инжекциите, не са проучвани (вж. точка 5.1).

Оток на макулата вследствие на ОРВ (ОРРВ или ОЦРВ)

Препоръчителната доза на Eylea е 2 mg афлиберцепт, отговарящи на 0,05 ml.

След първата инжекция лечението се прилага ежемесечно. Интервалът между две дози не трябва да бъде по-кратък от един месец.

Ако зрителните и анатомичните резултати показват, че пациентът не се повлиява положително от продължаване на лечението, приложението на Eylea трябва да се преустанови.

Ежемесечното лечение продължава до достигане на максимална зрителна острота и/или не са налице признаци за активност на заболяването. Може да са необходими три или повече последователни месечни инжекции.

Лечението може да продължи с постепенно удължаване на интервалите, за да се поддържат стабилни зрителни и/или анатомични резултати, въпреки че няма достатъчно данни, за да се направи заключение за продължителността на интервалите. Ако зрителните и/или анатомични резултати се влошат, интервала на лечението трябва съответно да се намали.

Графикът на проследяване и схемата на лечение трябва да се определят от лекуващия лекар въз основа на отговора на отделния пациент.

Проследяването за активност на заболяването може да включва клиничен преглед, изследване на функционалните показатели или образни техники (напр. оптична кохерентна томография или флуоресцентна ангиография).

Диабетен макулен едем

Препоръчителната доза Eylea е 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.

Лечението с Eylea се започва с една инжекция месечно за пет последователни дози, и се продължава с една инжекция на всеки два месеца.

Въз основа на оценката на лекаря на зрителните и/или анатомични резултати, интервалът между приложенията може да бъде запазен на 2 месеца или индивидуализиран, като например с лечение и продължаване на схемата на прилагане, при което интервалите на лечение се

удължават обикновено с по 2 седмици до достигане на стабилни зрителни и/или анатомични резултати. Има ограничени данни за интервали между приложенията, по-дълги от 4 месеца. Ако зрителните и/или анатомичните резултати се влошат, интервалът на лечение трябва да бъде съответно намален.

Интервали между приложенията, по-кратки от 4 седмици, не са проучвани (вж. точка 5.1).

Графикът за мониториране трябва да се определи от лекуващия лекар.

В случай че зрителните и анатомичните резултати сочат, че пациентът няма полза от продължаване на лечението, приложението на Eylea трябва да се преустанови.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Препоръчителната доза Eylea е единична интравитреална инжекция на 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.

Може да се приложат допълнителни дози, ако зрителните и/или анатомичните резултати показват, че заболяването персистира. Рецидивите трябва да се приемат като нова проява на заболяването.

Графикът за наблюдение трябва да се определи от лекуващия лекар.

Интервалът между две дози не трябва да бъде по-кратък от един месец.

Ретинопатия на недоносеното (РН)

Препоръчителната доза Eylea е единична интравитреална инжекция на 0,4 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,01 ml.

Лечението на РН започва с единична инжекция на едно око и може да се приложи билатерално в един и същи ден. Може да се приложат общо до 2 инжекции на едно око в рамките на 6 месеца от началото на лечението, ако има признаци на активност на заболяването. По време на лечението интервалът между приложението на 2-те дози, инжектирани в едно и също око, трябва да е най-малко 4 седмици.

Специални популации

Чернодробно и/или бъбречно увреждане

Не са провеждани конкретни проучвания с Eylea при пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане.

Наличните данни не предполагат нужда от корекция на дозата на Eylea при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

Не са необходими специални съображения. Има ограничен опит при пациенти на възраст над 75 години с ДМЕ.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eylea при деца и юноши на възраст под 18 години при показания, различни от РН, не са установени (вж. точка 4.4). Няма съответна употреба на Eylea в педиатричната популация за показанията влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ.

Начин на приложение

Интравитреалните инжекции трябва да се извършват съгласно медицинските стандарти и приложимите ръководства от лекар специалист с опит в приложението на интравитреални инжекции. По принцип трябва да се осигури адекватна анестезия и асептика, включително

локално широкоспектърно микробицидно средство (напр. повидон йод, нанесен върху кожата около очите, клепачите и очната повърхност). Препоръчват се хирургична дезинфекция на ръцете, стерилни ръкавици, стерилна покривка и стерилен спекулум за клепачи (или еквивалент).

Непосредствено след интравитреално инжектиране пациентите трябва да се следят за повишаване на вътреочното налягане. Подходящото проследяване може да включва проверяване на перфузията на оптичния диск или тонометрия. Трябва да има на разположение стерилно оборудване за парацентеза при необходимост.

След интравитреално инжектиране възрастните пациенти трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всякакви симптоми, насочващи към ендокталмит (напр. болка в окото, зачервяване на окото, фотофобия, замъглено зрение).

Пациентите с РН трябва да се наблюдават от медицински специалисти за признаци, насочващи към ендокталмит (напр. зачервяване/дразнене в окото, очен секрет, подуване на клепача, фотофобия).

Родителите и обгрижващите лица също трябва да бъдат инструктирани да наблюдават и да съобщават незабавно за всякакви признаци, насочващи към ендокталмит.

Всяка предварително напълнена спринцовка трябва да се използва за лечение само на едно око. Многократно прилагане на дози от предварително напълнената спринцовка може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.

Възрастни

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml инжекционен разтвор). Използваемият обем на спринцовката е количеството, което може да се достави от нея, и не е предназначен да бъде използван напълно. За Eylea предварително напълнена спринцовка използваемият обем е най-малко 0,09 ml. **Излишното количество трябва да се отстрани преди инжектиране на препоръчителната доза** (вж. точка 6.6).

Инжектирането на целия обем на предварително напълнената спринцовка може да доведе до предозиране. За да се отстранят въздушните мехурчета заедно с излишния лекарствен продукт, бавно натиснете буталото, **докато основата на свода на буталото (не върха на свода) се изравни с линията за дозиране на спринцовката** (еквивалентно на 0,05 ml, т.е. 2 mg афлиберцепт) (вж. точка 4.9 и 6.6).

Инжекционната игла трябва да се въведе 3,5-4,0 mm зад лимба в стъкловидното тяло, като се избягва хоризонталният меридиан и се насочва към центъра на очната ябълка. Тогава се инжектира обемът 0,05 ml; при последващите инжекции мястото на инжектиране в склерата трябва да се сменя.

След инжектиране неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

Педиатрична популация

За лечение на преждевременно родени кърмачета трябва да се използва дозиращо устройството за приложение в педиатрията PICLEO, заедно с предварително напълнената спринцовка, за приложение на единична доза 0,4 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,01 ml инжекционен разтвор) (вж. точка 6.6).

Инжекционната игла трябва да се въведе в окото на 1,0 до 2,0 mm от лимба, насочена към оптичния нерв.

След инжектиране неизползвания продукт трябва да се изхвърли.

За работа с лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество афлиберцепт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна очна или околоочна инфекция или съмнение за такава.

Активно тежко вътреочно възпаление.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Интравитреални реакции, свързани с инжекцията

Интравитреалните инжекции, включително тези с Eylea, се свързват с ендодфталмит, вътреочно възпаление, регматогенно отлепване на ретината, разкъсване на ретината и ятрогенна травматична катаракта (вж. точка 4.8). При прилагане на Eylea винаги трябва да се използват подходящи асептични техники на инжектиране. В допълнение, пациентите трябва да се проследяват през седмицата след инжектирането, което би позволило ранно лечение, ако възникне инфекция.

Възрастните пациенти трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всякакви симптоми, насочващи към ендодфталмит или някое от посочените по-горе събития.

Пациентите с РН трябва да се наблюдават от медицински специалисти за признаци, насочващи към ендодфталмит (напр. зачервяване/дразнене в окото, очен секрет, подуване на клепача, фотофобия).

Родителите и обгрижващите лица също трябва да бъдат инструктирани да наблюдават и да съобщават незабавно за всякакви признаци, насочващи към ендодфталмит.

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml) за възрастни пациенти. Излишното количество трябва да се отстрани преди приложение (вж. точка 4.2 и 6.6).

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза 0,4 mg (еквивалентни на 0,01 ml) за лечение на преждевременно родени кърмачета (вж. точка 6.6).

Предварително напълнената спринцовка трябва да се използва заедно с дозиращото устройство за приложение в педиатрията PICLEO, за да се избегне приложение на по-голям от препоръчителния обем, което може да доведе до повишено вътреочно налягане (вж. точки 4.9 и 6.6).

Повишения на вътреочното налягане са наблюдавани в рамките на 60 минути след интравитреално инжектиране, включително с Eylea (вж. точка 4.8). Специални предпазни мерки са необходими при пациенти с недобре контролирана глаукома (да не се инжектира Eylea, докато вътреочното налягане е ≥ 30 mmHg). Ето защо при всички случаи трябва да се проследяват и да се лекуват по подходящ начин както вътреочното налягане, така и перфузията на оптичния диск.

Имуногенност

Тъй като е терапевтичен протеин, при Eylea съществува вероятност за имуногенност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви признаци или симптоми на вътреочно възпаление, напр. болка, фотофобия или зачервяване, което може да е клиничен признак, обясним със свръхчувствителност.

Системни ефекти

Системни нежелани събития, включително извъночни кръвоизливи и артериални тромбоемболични събития, са съобщавани след интравитреално инжектиране на инхибитори на VEGF и има теоретичен риск, че те може да са свързани с инхибирането на VEGF. Има ограничени данни за безопасността при лечение на пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ или

миопична ХНВ с анамнеза за инсулт или преходни исхемични атаки, както и за инфаркт на миокарда в рамките на последните 6 месеца. Такива пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание.

Други

Както при другите интравитреални анти-VEGF лечения за ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ, в сила са и следните положения:

- Безопасността и ефикасността на лечението с Eylea, прилаган едновременно и на двете очи, не са проучвани систематично (вж. точка 5.1). Ако билатералното лечение се провежда по едно и също време, това може да доведе до повишена системна експозиция, което може да повиши риска от системни нежелани събития.
- Едновременна употреба с други анти-VEGF (съдов ендотелен растежен фактор).
- Липсват данни за едновременното използване на Eylea с други анти-VEGF лекарствени продукти (за системно или вътреочно приложение).
- Рисковите фактори, свързани с развитието на разкъсване на пигментния епител на ретината след анти-VEGF терапия за влажна ВДМ, включват обширно и/или високо отлепване на пигментния епител на ретината. При започване на терапия с Eylea е необходимо повишено внимание при пациенти с тези рискови фактори за разкъсване на пигментния епител на ретината.
- Лечението трябва да бъде преустановено при пациенти с регматогенно отлепване на ретината или стадий 3 или 4 макулни дупки.
- В случай на разкъсване на ретината, приложението на дозата трябва да бъде прекратено и лечението не трябва да се възобновява преди адекватно възстановяване на разкъсването.
- Дозата не трябва да се прилага и лечението не трябва да се възобновява по-рано от следващото планирано приложение в случай на:
 - намаляване на най-добре коригираната зрителна острота (BCVA) с ≥ 30 букви в сравнение с последната оценка на зрителната острота
 - субретинална хеморагия, включваща центъра на фовеята, или, ако размерът на кръвоизлива е $\geq 50\%$ от общия размер на лезията.
- Дозата не трябва да се прилага в рамките на предходните или следващите 28 дни, в случай на извършена или планирана вътреочна хирургична интервенция.
- Eylea не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск за плода (вж. точка 4.6).
- Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 3 месеца след последното интравитреално инжектиране на афлиберцепт (вж. точка 4.6).
- Има ограничен опит с лечението на пациенти с исхемична ОЦРВ и ОРРВ. При пациенти с клинични признаци на необратима исхемична загуба на зрителната функция лечение не се препоръчва.

Педиатрична популация

Предупрежденията и предпазните мерки при възрастни се отнасят и за преждевременно родени кърмачета с РН. Профилът на дългосрочна безопасност при преждевременно родени кърмачета не е установен.

Популации с ограничени данни

Има ограничен опит с лечението на пациенти с ДМЕ вследствие на диабет тип I или при пациенти с диабет с HbA1c над 12% или пролиферативна диабетна ретинопатия. Eylea не е проучван при пациенти с активни системни инфекции или при пациенти със съпътстващи очни нарушения като отлепване на ретината или макулна дупка. Освен това няма опит с лечение с Eylea при пациенти с диабет с неконтролирана хипертония. Тази липса на информация трябва да се има предвид от лекаря при лечение на такива пациенти.

Няма опит при лечение на миопична ХНВ с Eylea при пациенти, които не са от азиатски произход, пациенти които преди са били подложени на лечение на миопична ХНВ и пациенти с екстрафовеални лезии.

Информация за помощните вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Едновременното приложение на фотодинамична терапия (PDT) с вертепорфин и Eylea не е проучвано и по тази причина не е установен профил на безопасност.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 3 месеца след последното интравитреално инжектиране на афлиберцепт (вж. точка 4.4).

Бременност

Липсват данни за употребата на афлиберцепт при бременни жени.

Проучванията при животни показват ембрио-фетална токсичност (вж. точка 5.3).

Въпреки че системната експозиция след очно приложение е много ниска, Eylea не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмене

Въз основа на много ограничени данни при хора, афлиберцепт може да се екскретира в кърмата в ниски нива. Афлиберцепт е голяма протеинова молекула и количеството на лекарството, абсорбирано при кърмачето, се очаква да бъде минимално. Ефектите на афлиберцепт върху кърмено новородено/кърмачето не са известни.

Като предпазна мярка, не се препоръчва кърмене по време на употребата на Eylea.

Фертилитет

Резултатите от проучванията при животни с висока системна експозиция показват, че афлиберцепт може да наруши фертилитета и при мъжките, и при женските (вж. точка 5.3). Подобни ефекти не се очакват след очно приложение с много ниска системна експозиция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Инжектирането с Eylea повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, поради възможни временни зрителни смущения, свързани или с инжекцията или с очния преглед. Пациентите не трябва да шофират или да работят с машини, докато зрителната им функция не се възстанови в достатъчна степен.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Популацията за безопасност в осемте проучвания фаза III се състои от общо 3 102 пациенти. От тях 2 501 пациенти са лекувани с препоръчителната доза от 2 mg.

Сериозни очни нежелани реакции в изследваното око, свързани с процедурата на инжектиране, са възникнали при по-малко от 1 на 1 900 интравитреални инжекции на Eylea и са включвали слепота, енд офталмит, отлепване на ретината, травматична катаракта, катаракта, кръвоизлив в стъкловидното тяло, отлепване на стъкловидното тяло и повишено вътреочно налягане (вж. точка 4.4).

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (при най-малко 5% от пациентите, лекувани с Eylea) са конюнктивална хеморагия (25%), ретинална хеморагия (11%), намалена зрителна острота (11%), болка в окото (10%), катаракта (8%), повишено вътреочно налягане (8%), отлепване на стъкловидното тяло (7%) и мътнини в стъкловидното тяло (7%).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Данните за безопасност, описани по-долу, включват всички нежелани лекарствени реакции от осемте проучвания фаза III при показанията влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ с приемлива вероятност за причинно-следствена връзка с процедурата на инжектиране или лекарствения продукт.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органен клас и честота с използване на следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Всички свързани с лечението нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти в проучвания фаза III (сборни данни от проучвания фаза III за показанията влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ) или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност***	
Нарушения на очите	Намалена зрителна острота, Ретинална хеморагия, Конюнктивална хеморагия, Болка в окото	Разкъсване на пигментния епител на ретината*, Отлепване на пигментния епител на ретината, Дегенерация на ретината, Кръвоизлив в стъкловидното тяло, Катаракта, Кортикална катаракта, Нуклеарна катаракта, Субкапсуларна катаракта, Корнеална ерозия, Корнеална абразия, Повишено вътреочно налягане, Замъглено зрение, Мътнини в стъкловидното тяло, Отлепване на стъкловидното тяло, Болка на мястото на инжектиране, Усещане за чуждо тяло в очите, Повишена лакримация, Оток на клепача, Хеморагия на мястото на инжектиране, Точковиден кератит, Конюнктивална хиперемия, Очна хиперемия	Ендофталмит**, Отлепване на ретината, Разкъсване на ретината, Ирит, Увеит, Иридоциклит, Помътняване на лещата, Дефект на епитела на роговицата, Дразнене на мястото на инжектиране, Необичайно усещане в окото, Дразнене на клепача, Положителен Тиндал в предната камера, Оток на роговицата.	Слепота, Травматична катаракта, Витреит, Хипопион

* Нарушения, за които е известно, че са свързани с влажна ВДМ. Наблюдавани са само в проучвания при влажна ВДМ.

** Култура-положителен и култура-отрицателен ендофталмит

*** По време на постмаркетинговия период, съобщения за свръхчувствителност включително обрив, сърбеж, уртикария и отделни случаи на тежки анафилактични/анафлактоидни реакции

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

В проучвания фаза III при влажна ВДМ, се наблюдава повишена честота на конюнктивална хеморагия при пациенти, приемащи антитромботични средства. Тази повишена честота е сравнима между пациентите, лекувани с ранибизумаб и Eylea.

Артериалните тромбоемболични събития (АТС) са нежелани събития, които са потенциално свързани със системно инхибиране на VEGF. Съществува теоретичен риск от артериални тромбоемболични събития, включително инсулт и инфаркт на миокарда, след интравитреално приложение на инхибитори на VEGF.

Нисък процент на заболяемост от артериални тромбоемболични събития е наблюдаван в клиничните изпитвания с Eylea при пациенти с ВДМ, ДМЕ, ОРВ, миопична ХНВ и РН. Сред показанията не е наблюдавана съществена разлика между групите, лекувани с афлиберцепт и съответните сравнителни групи.

Както при всички терапевтични протеини, при Eylea съществува вероятност за имуногенност.

Педиатрична популация

Безопасността на Eylea при лечението на РН е оценена в 6-месечно проучване фаза III, в което са включени 75 преждевременно родени кърмачета, лекувани с афлиберцепт 0,4 mg на изходно ниво. Профилът на дългосрочна безопасност при преждевременно родени кърмачета не е установен.

Нежеланите реакции, съобщени при повече от един пациент, лекуван с афлиберцепт 0,4 mg, са отлепване на ретината, ретинална хеморагия, конюнктивална хеморагия, хеморагия на мястото на инжектиране, повишено вътреочно налягане и оток на клепача.

Нежеланите реакции, установени при показанията за възрастни, се счита че се отнасят и за преждевременно родени кърмачета с РН, въпреки че не всички са наблюдавани в проучването фаза III.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В клинични изпитвания са използвани дози до 4 mg на едномесечни интервали и са наблюдавани изолирани случаи на предозиране с 8 mg.

Предозирането с по-голям обем на инжектиране може да повиши вътреочното налягане. По тази причина в случай на предозиране трябва да се следи вътреочното налягане и да се започне подходящо лечение, ако се счете за необходимо от лекуващия лекар (вж. точка 6.6).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, Антинеоваскуларизиращи средства
АТС код: S01LA05

Афлиберцепт е рекомбинантен фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за човешки съдов ендотелен растежен фактор (VEGF), свързани с Fc-частта на човешки IgG1.

Афлиберцепт е произведен в K1 клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Афлиберцепт действа като разтворим рецептор - "примамка", който се свързва с VEGF-A и PlGF с по-висок афинитет, отколкото естествените им рецептори, като по този начин може да инхибира свързването и активирането на тези сходни рецептори на VEGF.

Механизъм на действие

Съдовият ендотелен растежен фактор-A (VEGF-A) и плацентният растежен фактор (PlGF) са членове на семейството на VEGF ангиогенните фактори, които могат да действат като мощни митогенни, хемотаксични и влияещи върху съдовия пермеабилитет фактори за ендотелните клетки. VEGF действа чрез две рецепторни тирозин кинази, VEGFR-1 и VEGFR-2, на повърхността на ендотелните клетки. PlGF се свързва само с VEGFR-1, който се намира също и по повърхността на левкоцитите. Прекомерното активиране на тези рецептори от VEGF-A може да доведе до патологична неоваскуларизация и прекомерна съдова пропускливост. PlGF може да бъде синергист на VEGF-A в тези процеси, а освен това е известно, че спомага за левкоцитната инфилтрация и съдовото възпаление.

Фармакодинамични ефекти

Влажна ВДМ

Влажната ВДМ се характеризира с патологична хороидална неоваскуларизация (CNV). Изтичането на кръв и течност от патологичната хороидална неоваскуларизация може да причини задебеляване или оток на ретината и/или суб/интравитреална хеморагия, водеща до загуба на зрителна острота.

При пациенти, лекувани с Eylea (една инжекция месечно за три последователни месеца, последвано от една инжекция на всеки 2 месеца), дебелината на централната ретина [CRT] намалява скоро след започване на лечението, а средният размер на лезията с CNV намалява в съответствие с резултатите, наблюдавани при лечение с ранибизумаб 0,5 mg всеки месец.

В проучването VIEW1 има средни намаления на CRT при оптично-кохерентна томография (ОСТ) (съответно -130 и -129 микрона в седмица 52 за групите на лечение с Eylea 2 mg на всеки два месеца и ранибизумаб 0,5 mg всеки месец). И в 52-та седмица в проучването VIEW2 има средни намаления в CRT при ОСТ (съответно -149 и -139 микрона за групите на лечение с Eylea 2 mg на всеки два месеца и ранибизумаб 0,5 mg всеки месец). Намалението на размера на CNV и на CRT обичайно се задържат и през втората година на проучванията.

Проучването ALTAIR е проведено при пациенти японци с нелекувана влажна ВДМ и показва подобни резултати с тези от проучванията VIEW, с прилагане на 3 първоначални ежемесечни инжекции Eylea 2 mg, последвани от една инжекция след още 2 месеца и след това продължаване с режим на лечение и удължаване с променливи интервали (2-седмични или 4-седмични корекции) до максимум 16-седмичен интервал съгласно предварително определени критерии. В седмица 52 има средно намаление на дебелината на централната ретина (CRT) при ОСТ с -134,4 и -126,1 микрона съответно за групата на 2-седмична корекция и за групата на 4-седмична корекция. Процентът на пациентите без течност при ОСТ в седмица 52 е съответно 68,3% и 69,1% в групите с 2- и 4-седмични корекции. Намалението на CRT в повечето случаи се запазва и в двете рамена на лечение през втората година на проучването ALTAIR.

Проучването ARIES е предназначено да изследва не по-малката ефикасност на лечение и продължаване на схемата на прилагане на Eylea 2 mg, започнато веднага след прилагане на 3 първоначални месечни инжекции и една допълнителна инжекция след 2 месеца спрямо

лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след едногодишно лечение. За пациенти, които се нуждаят от прилагане по-често от Q8 поне веднъж в хода на проучването, CRT остава по-висок, но средното намаление на CRT от изходното ниво до седмица 104 е - 160,4 микрона, подобно на пациентите, лекувани на Q8 или по-редки интервали.

Оток на макулата вследствие на ОЦРВ и ОРРВ

При ОЦРВ и ОРРВ се получава исхемия на ретината и тя дава сигнал за освобождаването на VEGF, който на свой ред дестабилизира здравите връзки и стимулира пролиферацията на ендотелни клетки. Освобождаването на VEGF е свързано с усложнения като нарушаване на кръвно-ретинната бариера, увеличен съдов пермеабилитет, оток на ретината и неоваскуларизация.

При пациенти, лекувани с 6 последователни месечни инжекции Eylea 2 mg е наблюдаван съответстващ, бърз и силен морфологичен отговор (което е отчетено с подобрения в средната CRT). В седмица 24 понижението в CRT е статистически превъзхождащо в сравнение с контролата и в трите проучвания (COPERNICUS при ОЦРВ: - 457 срещу -145 микрона; GALILEO при ОЦРВ: - 449 срещу -169 микрона; VIBRANT при ОРРВ: - 280 срещу - 128 микрона). Това намаление от изходното ниво в CRT се поддържа до края на всяко проучване, седмица 100 в COPERNICUS, седмица 76 в GALILEO и седмица 52 във VIBRANT.

Диабетен макулен едем

Диабетният макулен едем е следствие от диабетната ретинопатия и се характеризира с повишен съдов пермеабилитет и увреждане на ретинните капиляри, което може да доведе до загуба на зрителна острота.

При пациенти, лекувани с Eylea, повечето от които са били класифицирани като пациенти с диабет тип II, се наблюдава бърз и стабилен отговор по отношение на морфологията (CRT, ниво по DRSS).

В проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} е наблюдавано статистически значимо по-голямо средно намаление в CRT от изходните стойности до седмица 52 при пациенти лекувани с Eylea в сравнение с лазерно контролираните, съответно -192,4 и -183,1 микрона за групите с Eylea 2Q8 и съответно -66,2 и -73,3 микрона за контролните групи. В седмица 100 намалението е поддържано с -195,8 и -191,1 микрона за групите с Eylea 2Q8 и с -85,7 и -83,9 микрона за контролните групи, съответно в проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME}.

Направена е оценка, показваща подобрение с ≥ 2 стъпки в DRSS по предварително уточнен начин във VIVID^{DME} и VISTA^{DME}. Степента на промяна в скората по DRSS е измерена при 73,7% от пациентите във VIVID^{DME} и 98,3% от пациентите във VISTA^{DME}. В седмица 52, 27,7% и 29,1% от групите с Eylea 2Q8, и 7,5% и 14,3% от контролните групи са имали подобрение с ≥ 2 стъпки в DRSS. В седмица 100 съответните проценти са били 32,6% и 37,1% от групите с Eylea 2Q8, и 8,2% и 15,6% от контролните групи.

Проучването VIOLET сравнява три различни схеми на прилагане на Eylea 2 mg за лечение на ДМЕ след най-малко една година лечение с фиксирани интервали, като лечението е започнато с 5 последователни месечни дози, последвани от прилагане на всеки 2 месеца. В седмица 52 и седмица 100 от проучването, т.е. втора и трета година от лечението, средните промени в CRT са клинично подобни за лечение и продължаване (2T&E), според нуждите (*pro re nata* (2PRN)) и 2Q8, съответно -2,1; 2,2 и -18,8 микрона в седмица 52, и 2,3; -13,9 и -15,5 микрона в седмица 100.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Миопичната хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ) е честа причина за загуба на зрение при възрастни с патологична миопия. Тя се развива като механизъм за нарастване на

рани, вследствие на руптури на мембраната на Bruch и представлява най-честото събитие, застрашаващо зрението, при патологична миопия.

При пациенти, лекувани с Eylea в проучването MYRROR (една инжекция, приложена в началото на терапията, с допълнителни инжекции, прилагани в случай на персистиране на заболяването или рецидив), CRT намалява скоро след започване на лечението в полза на Eylea в седмица 24 (-79 микрона и -4 микрона, съответно, за групата за лечение с Eylea 2 mg и за контролната група), като се запазва до седмица 48.

В допълнение, средният размер на ХНВ лезия намалява.

Клинична ефикасност и безопасност

Влажна ВДМ

Безопасността и ефикасността на Eylea са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойно-слепи, активно-контролирани проучвания при пациенти с влажна ВДМ (VIEW1 и VIEW2) с общо 2 412 пациента лекувани и оценявани за ефикасност (1 817 с Eylea). Възрастта на пациентите варира между 49 и 99 години, средно 76 години. В тези клинични проучвания, приблизително 89% (1 616/1 817) от пациентите, рандомизирани за лечение с Eylea са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 63% (1 139/1 817) са били на възраст 75 години или по-възрастни. Във всяко проучване пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1:1 на 1 от 4 схеми на прилагане:

- 1) Eylea, прилаган по 2 mg на всеки 8 седмици след 3 първоначални ежемесечни дози (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea, прилаган по 2 mg на всеки 4 седмици (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea, прилаган по 0,5 mg на всеки 4 седмици (Eylea 0,5Q4); и
- 4) ранибизумаб, прилаган по 0,5 mg на всеки 4 седмици (ранибизумаб 0,5Q4).

През втората година на проучванията, пациентите продължават да получават първоначално рандомизираната доза, но по модифицирана схема на прилагане, водена от оценката на резултатите по отношение на зрението и анатомичната находка с дефиниран по протокол максимален интервал на прилагане от 12 седмици.

И в двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е процентът пациенти в популацията по протокол, които поддържат зрение, т.е. като загуба на по-малко от 15 букви от зрителната острота в седмица 52 спрямо изходното ниво.

В проучване VIEW1 в седмица 52 95,1% от пациентите в групата с Eylea 2Q8 поддържат зрението в сравнение с 94,4% от пациентите в групата с ранибизумаб 0,5Q4. В проучване VIEW2 в седмица 52 95,6% от пациентите в групата с Eylea 2Q8 поддържат зрението в сравнение с 94,4% от пациентите в групата с ранибизумаб 0,5Q4. В двете проучвания Eylea е доказана като не по-малко ефикасна и клинично еквивалентна на групата с ранибизумаб 0,5Q4.

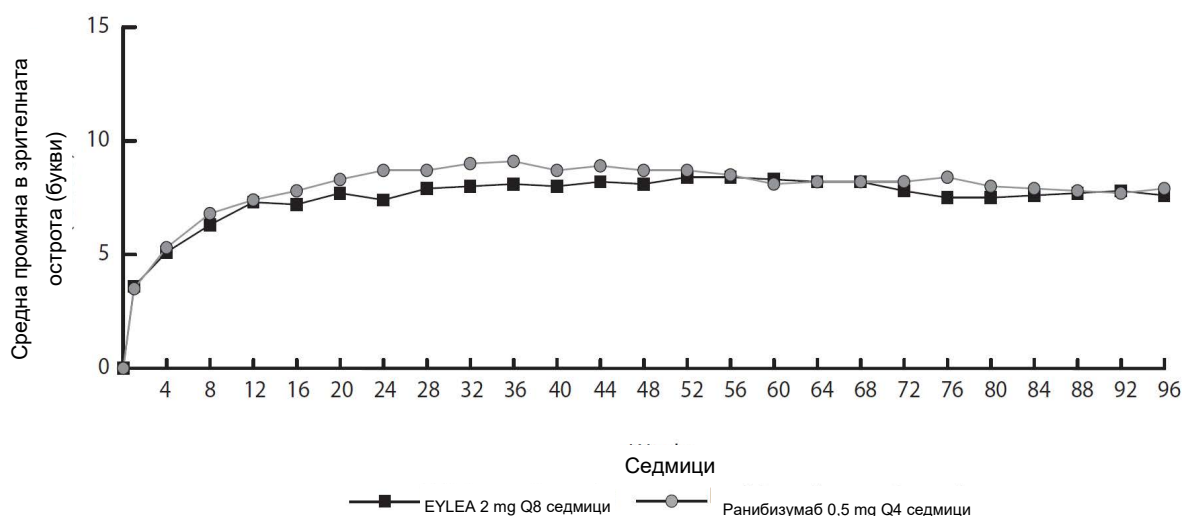
Подробни резултати от комбинирания анализ на двете проучвания е показан в таблица 2 и фигура 1 по-долу.

Таблица 2: Резултати за ефикасност в седмица 52 (първичен анализ) и седмица 96; комбинирани данни от проучванията VIEW1 и VIEW2^{Б)}

Резултат за ефикасност	Eylea 2Q8 ^{Д)} (Eylea 2 mg на всеки 8 седмици след 3 начални ежемесечни дози) (N = 607)		Ранибизумаб 0,5Q4 (ранибизумаб 0,5 mg на всеки 4 седмици) (N = 595)	
	Седмица 52	Седмица 96	Седмица 52	Седмица 96
Среден брой инжекции от изходното ниво	7,6	11,2	12,3	16,5
Среден брой инжекции (от седмица 52 до 96)		4,2		4,7
Процент пациенти със загуба < 15 букви от изходното ниво (PPS ^{А)})	95,33% ^{Б)}	92,42%	94,42% ^{Б)}	91,60%
Разлика ^{Б)} (95% ДИ) ^{Г)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{Е)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{Е)}		
Средна промяна в BCVA, измерена чрез оценяване на буквите по ETDRS ^{А)} от изходното ниво	8,40	7,62	8,74	7,89
Разлика в LS ^{А)} средна промяна (букви по ETDRS) ^{Б)} (95% ДИ) ^{Г)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Процент пациенти с подобрене ≥ 15 букви от изходното ниво	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Разлика ^{Б)} (95% ДИ) ^{Г)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

- ^{А)} BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота
ETDRS: Проучване на ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LS: Средната разлика на най-малките квадрати, получена от ANCOVA
PPS: по протокол
- ^{Б)} Анализ на цялата популация (FAS), пренасяне на данните от последното наблюдение (LOCF) за всички анализи с изключение на процента пациенти, поддържащи зрителна острота в седмица 52, което представлява PPS
- ^{В)} Разликата е стойността за групата с Eylea минус стойността за групата с ранибизумаб. Положителна стойност е в полза на Eylea.
- ^{Г)} Доверителен интервал (ДИ), изчислен чрез нормално приближение
- ^{Д)} След започване на лечение с три ежемесечни дози
- ^{Е)} Доверителен интервал, лежащ изцяло над -10%, показва не по-малка ефикасност на Eylea спрямо ранибизумаб

Фигура 1. Средна промяна в зрителната острота от изходното ниво до седмица 96 за комбинираните данни от проучванията View1 и View2



При комбиниран анализ на данните от VIEW1 и VIEW2, Eylea показва клинично значими промени от изходното ниво в предварително дефинираната вторична крайна точка за ефикасност, измерени чрез въпросник за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)), без клинично значими разлики с ранимизумаб. Величината на тези промени е подобна на наблюдаваната в публикувани проучвания, което съответства на подобряване на зрението с 15 букви при най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

През втората година на проучванията, ефикасността като цяло се поддържа до последното оценяване в седмица 96, като 2-4% от пациентите са се нуждаели от всички инжекции на месечна база, а 1/3 от пациентите са се нуждаели най-малко от една инжекция с интервал на лечение от само един месец.

Намалението на средната площ на хороидална неоваскуларизация е видимо във всички дозови групи и в двете проучвания.

Резултатите за ефикасност във всички оценявани подгрупи (напр. възраст, пол, раса, зрителна острота на изходно ниво, вид на лезията, размер на лезията) във всяко проучване и при комбинирания анализ са в съответствие с резултатите в целите популации.

ALTAIR е 96-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване при 247 пациенти японци с нелекувана влажна ВДМ, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на Eylea след две различни корекции на интервала (2-седмична и 4-седмична) при режим на лечение и удължаване.

Всички пациенти получават месечни дози Eylea 2 mg в продължение на 3 месеца, последвано от една инжекция след допълнителен 2-месечен интервал. В седмица 16 пациентите са рандомизирани 1:1 в две групи на лечение: 1) Eylea, лечение и удължаване с 2-седмични корекции и 2) Eylea, лечение и удължаване с 4-седмични корекции. Удължаването или съкращаването на интервала на лечение е определено въз основа на зрителни и/или анатомични критерии, определени с протокол, с максимален интервал от 16 седмици за двете групи.

Първичната крайна точка за ефикасност е средната промяна в BCVA от изходното ниво до седмица 52. Вторичните крайни точки за ефикасност са процентът на пациентите, при които няма влошаване с ≥ 15 букви, и процентът на пациентите, при които има подобрене с най-малко 15 букви при BCVA от изходното ниво до седмица 52.

В седмица 52 пациентите в рамото на лечение и удължаване с 2-седмични корекции получават средно 9,0 букви от изходното ниво в сравнение с 8,4 букви за тези в групата с 4-седмични корекции [LS средна разлика в буквите (95% CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. Процентът на пациентите, при които няма влошаване с ≥ 15 букви, в двете рамена на лечение е сходен (96,7% в групата с 2-седмични корекции и 95,9% в тази с 4-седмични корекции). Процентът на пациентите, при които има подобрене с ≥ 15 букви в седмица 52, е 32,5% в групата с 2-седмични корекции и 30,9% в тази с 4-седмични корекции. Процентът на пациентите с интервала на лечение, удължен до 12 седмици или повече, е 42,3% в групата с 2-седмични корекции и 49,6% в тази с 4-седмични корекции. Освен това, в групата с 4-седмични корекции 40,7% от пациентите са с интервал, удължен до 16 седмици. При последното посещение до седмица 52 56,8% и 57,8% от пациентите съответно в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции са с планирана следваща инжекция в интервал от 12 седмици или повече.

През втората година от проучването, ефикасността в повечето случаи се запазва до последната оценка в седмица 96 включително, със средно подобрене от изходно ниво 7,6 букви за групата с 2-седмични корекции и 6,1 букви за групата с 4-седмични корекции. Процентът на пациентите, които са удължили интервала на лечение до 12 седмици или повече, е 56,9% в групата с 2-седмични корекции и 60,2% в групата с 4-седмични корекции. При последното посещение преди седмица 96 64,9% и 61,2% от пациентите в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции са съответно с планирана следваща инжекция в интервал от 12 седмици или повече. През втората година от лечението пациентите в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции получават съответно средно 3,6 и 3,7 инжекции. През 2-годишния период на лечение пациентите получават средно 10,4 инжекции.

Зрителните и системните профили на безопасност са подобни на безопасността, наблюдавана в основните проучвания VIEW 1 и VIEW 2.

ARIES е 104-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено, активно контролирано проучване при 269 пациенти с нелекувана влажна ВДМ, предназначено да оцени не по-малката ефикасност, както и безопасността на лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след 3 последователни месечни дози, последвани от удължаване до двумесечен интервал на лечение спрямо лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след първата година от лечението.

Проучването ARIES изследва също процента на пациентите, които се нуждаят от по-често лечение, отколкото на всеки 8 седмици, въз основа на решението на изследователя. От 269 пациенти 62 пациенти са получавали по-често прилагане поне веднъж по време на проучването. Такива пациенти останават в проучването и получават лечение според най-добрата клинична преценка на изследователя, но не по-често от всеки 4 седмици и интервалите им на лечение могат да бъдат удължени отново след това. Средният интервал на лечение след решението за по-често лечение е 6,1 седмици. BCVA на седмица 104 е по-ниска при пациенти, които се нуждаят от по-интензивно лечение поне веднъж в хода на проучването, в сравнение с пациенти, които не се нуждаят, и средната промяна в BCVA от изходното ниво до края на проучването е $+2,3 \pm 15,6$ букви. От пациентите, лекувани по-често, 85,5% поддържат зрение, т.е. загубват по-малко от 15 букви, а 19,4% получават 15 или повече букви. Профилът на безопасност на пациентите, лекувани по-често от всеки 8 седмици, е сравним с данните за безопасност в VIEW 1 и VIEW 2.

Оток на макулата вследствие на ОЦРВ

Безопасността и ефикасността на Eylea са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойномаскирани, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с оток на макулата вследствие на ОЦРВ (COPERNICUS и GALILEO) с общо 358 пациенти лекувани и подходящи за оценка на ефикасността (217 с Eylea). Възрастта на пациентите варира от 22 до 89 години, средно 64 години. В ОЦРВ проучванията, приблизително 52% (112/217) от пациентите, рандомизирани за лечение с Eylea са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 18% (38/217) са били на възраст 75 години или по-възрастни. В двете

проучвания пациентите са разпределени на случаен принцип в съотношение 3:2 в групата за инжектиране на Eylea 2 mg на всеки 4 седмици (2Q4) или в контролната група за инжекции с плацебо на всеки 4 седмици за общо 6 приложения.

След 6 ежемесечни инжекции пациентите са получавали лечение само ако са отговаряли на предварително определени критерии за лечение, с изключение на пациентите в контролната група на проучването GALILEO, които са продължили да получават плацебо (контрола на контролата) до седмица 52. От тази времева точка, всички пациенти са били на лечение, ако са отговаряли на предварително определените критерии.

И в двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е бил процентът пациенти, които са се подобрили с поне 15 букви в BCVA на седмица 24 в сравнение с изходното ниво. Вторичната променлива за ефикасност е била промяна в зрителната острота в седмица 24 в сравнение с изходното ниво.

Разликата между терапевтичните групи е била статистически значима в полза на Eylea и в двете проучвания. Максималното подобрение на зрителната острота е достигнато на месец 3 с последващо стабилизиране на зрителната острота и CRT до месец 6. Статистически значимата разлика е поддържана до седмица 52.

Подробни резултати от анализа на двете проучвания са показани в таблица 3 и на фигура 2 по-долу.

Таблица 3: Резултати за ефикасност на седмица 24, седмица 52 и седмица 76/100 (Цялата анализирана група с LOCF^{В)}) в проучвания COPERNICUS и GALILEO

Резултати за ефикасност	COPERNICUS						GALILEO					
	24 седмици		52 седмици		100 седмици		24 седмици		52 седмици		76 седмици	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Контрола (N= 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Контрола ^{Д)} (N= 73)	Eylea ^{Е)} 2 mg (N= 114)	Контрола ^{Д, Е)} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Контрола (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Контрола (N = 68)	Eylea ^{Ж)} 2 mg (N = 103)	Контрола ^{Ж)} (N = 68)
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Претеглена разлика ^{А,Б, Д)} (95% ДИ) р-стойност	44,8% (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1, 40,3)		38,3% (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3, 42,6)	
					p=0,0003						p=0,0004	
Средна промяна в BCVA ^{В)} , измерена по ETDRS ^{В)} резултат за букви от изходното ниво (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)
Разлика в LS средна стойност ^{А,Б,Г, Д)} (95% ДИ) р-стойност	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1)	
					p < 0,0001						p=0,0070	

А) Разликата е Eylea 2 mg Q4 седмици минус контрола

Б) Разликата и доверителният интервал (ДИ) се изчисляват, като се използва тест на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), коригиран за регион (Америка спрямо останалата част от света за COPERNICUS и Европа спрямо Азия/Тихоокеански регион за GALILEO) и изходна категория по BCVA ($> 20/200$ и $\leq 20/200$)

В) BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

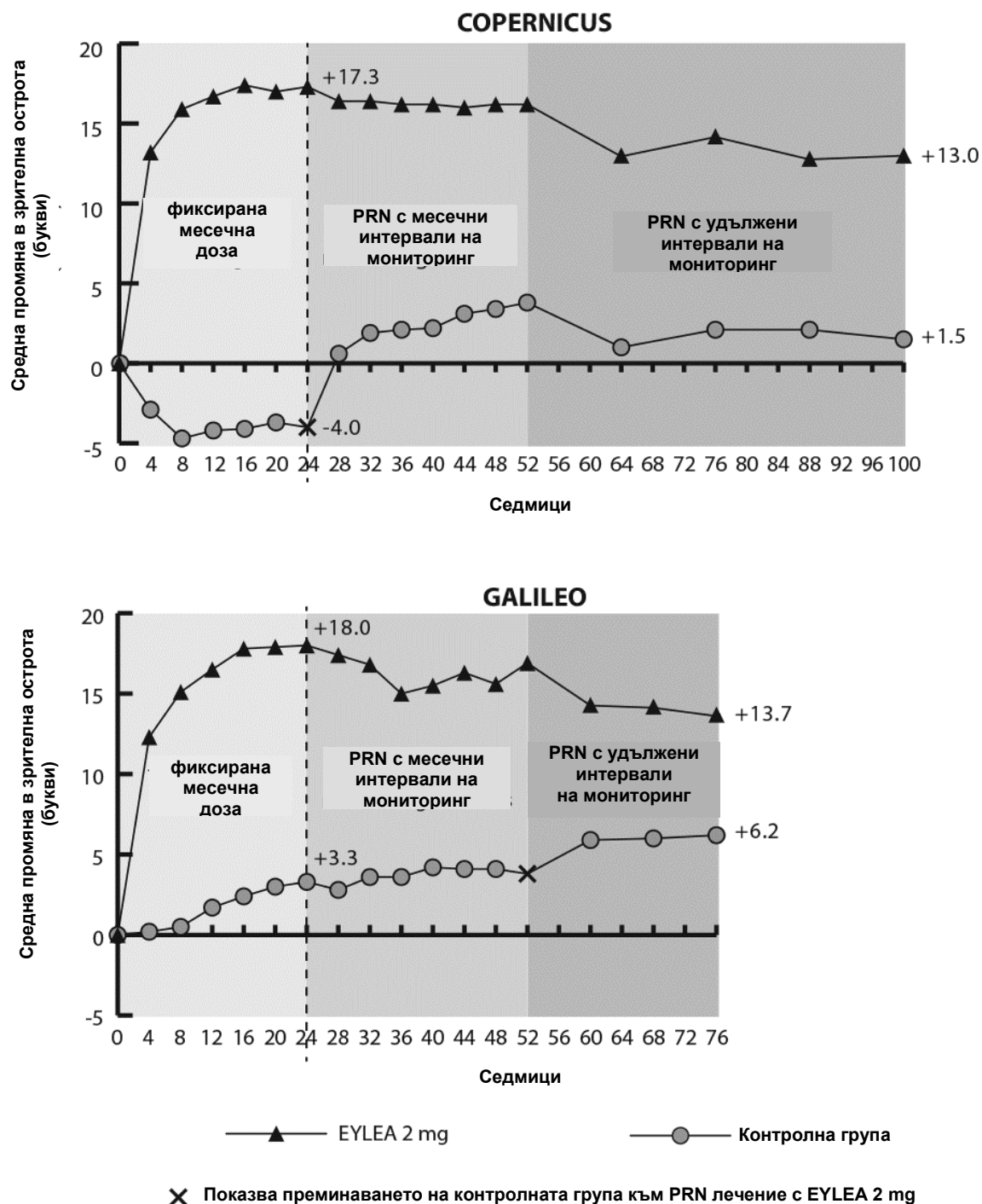
LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)

SD: Стандартно отклонение

LS: Средна на най-малките квадрати, получено от ANCOVA

- Г) LS средна разлика и доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с фактори: група на лечение, регион (Америка спрямо останалата част от света за COPERNICUS и Европа спрямо Азия/Тихоокеански регион за GALILEO) и изходна категория по BCVA ($> 20/200$ и $\leq 20/200$)
- Д) В проучването COPERNICUS пациентите в контролната група са могли да получават Eylea при възникване на нужда, с честота веднъж на всеки 4 седмици от седмица 24 до седмица 52; пациентите са имали визити на всеки 4 седмици.
- Е) В проучването COPERNICUS както пациентите от контролната група, така и пациентите на Eylea 2 mg, са получавали Eylea 2 mg при възникване на нужда с честота веднъж на всеки 4 седмици от седмица 52 до седмица 96; пациентите са имали задължителни визити на 3 месеца, но е можело да бъдат прегледани и на всеки 4 седмици, ако е необходимо.
- Ж) В проучването GALILEO както пациентите в контролната група, така и пациентите на Eylea 2 mg, са получавали Eylea 2 mg при нужда, на всеки 8 седмици от седмица 52 до седмица 68; пациентите са имали задължителни визити на всеки 8 седмици.

Фигура 2: Средна промяна от изходното ниво до седмица 76/100 в зрителната острота по групи на лечение за проучванията COPERNICUS и GALILEO (Цялата анализирана група)



В GALILEO, 86,4% (n = 89) от групата на Eylea и 79,4% (n = 54) от групата на плацебо са били с ОЦРВ перфузия на изходно ниво. В седмица 24, това са били 91,8% (n = 89) в групата на Eylea и 85,5% (n = 47) в групата на плацебо. Тези пропорции се поддържат в седмица 76, с 84,3% (n = 75) в групата на Eylea и 84,0% (n = 42) в групата на плацебо.

В COPERNICUS, 67,5% (n = 77) от групата на Eylea и 68,5% (n = 50) от групата на плацебо са били с ОЦРВ перфузия на изходно ниво. В седмица 24, това са били 87,4% (n = 90) в групата на Eylea и 58,6% (n = 34) в групата на плацебо. Тези пропорции се поддържат в седмица 100, с

76,8% (n = 76) в групата на Eylea и 78% (n = 39) в групата на плацебо. Пациентите в групата на плацебо са имали право да получават Eylea от седмица 24.

Благоприятният ефект от лечението с Eylea върху зрителната функция е подобен в изходните подгрупи от пациенти с перфузия и без перфузия. Ефектите на лечението във всички оценяеми подгрупи (напр. възраст, пол, раса, зрителна острота на изходно ниво, продължителност на ОЦРВ) във всяко от проучванията са били принципно съответстващи на резултатите в общите популации.

При анализа на обобщените данни от GALILEO и COPERNICUS, Eylea показва клинично значими промени от изходното ниво за предварително определената вторична крайна точка за ефикасност. Въпросник за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25). Величината на тези промени е подобна на наблюдаваната в публикуваните клинични проучвания, което съответства на прибавяне на 15 букви в Най-добре контролирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Оток на макулата вследствие на ОРРВ

Безопасността и ефикасността на Eylea са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, двойномаскирано, активно-контролирано проучване при пациенти с оток на макулата вследствие на ОРРВ (VIBRANT), което включва хемиретинална оклузия на вена. Общо 181 пациенти са лекувани и са били подходящи за оценка на ефикасността (91 с Eylea). Възрастта на пациентите варира от 42 до 94 години, средно 65 години. В проучването за ОРРВ, приблизително 58% (53/91) от пациентите, рандомизирани за лечение с Eylea са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 23% (21/91) са били на възраст 75 години или по-възрастни. В проучването пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 в група на Eylea 2 mg на всеки 8 седмици след 6 начални месечни инжекции, или на лазерна фотокоагулация, приложена на изходно ниво (наречена „лазер-контролна група“). Пациентите в лазер-контролната група могат да получат допълнителна лазерна фотокоагулация (наречена „спасително лазерно лечение“), започваща в седмица 12, с минимален интервал от 12 седмици. Въз основа на предварително определени критерии, пациентите в групата с лазер могат да получат спасително лечение с Eylea 2 mg от седмица 24, прилагана на всеки 4 седмици в продължение на 3 месеца, последвано на всеки 8 седмици.

В клиничното проучване VIBRANT, първичната крайна точка за ефикасност е бил процентът пациенти, които са се подобрили с поне 15 букви в BCVA на седмица 24 в сравнение с изходното ниво като групата на Eylea превъзхожда тази на лазерния контрол.

Вторичната крайна точка за ефикасност беше промяна в зрителната острота в седмица 24 в сравнение с изходното ниво, която е била статистически значима в полза на Eylea в проучването VIBRANT. Подобрение на зрителната острота е настъпило бързо и достигнато на месец 3 с последващо поддържане на ефекта до месец 12.

В групата на лазерно лечение, 67 пациенти са получили спасително лечение с Eylea, започващо в седмица 24 (активна контрола/група на Eylea 2 mg), което води до подобрение в зрителната острота с около 5 букви от седмица 24 до седмица 52.

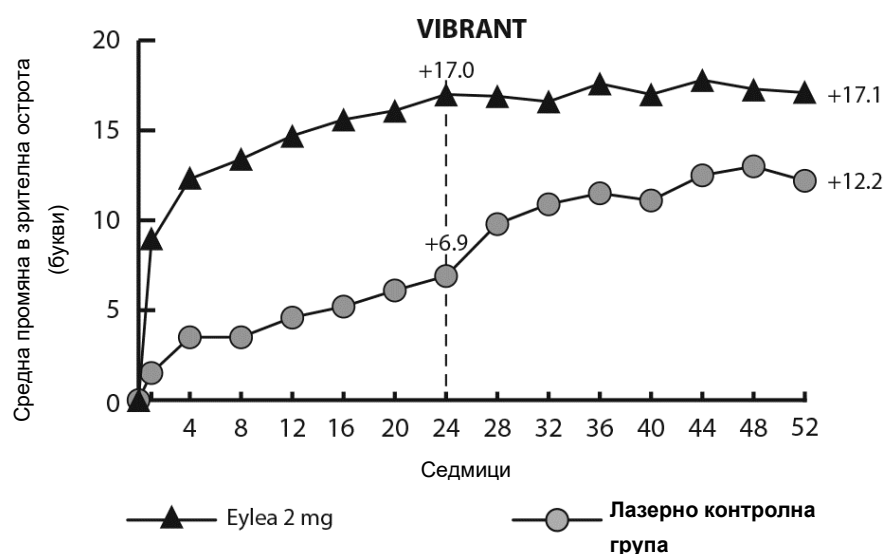
Подробни резултати от анализа на клиничното проучване VIBRANT са показани в таблица 4 и на фигура 3 по-долу.

Таблица 4: Резултати за ефикасност в седмица 24 и седмица 52 (Цялата анализирана популация с LOCF) в клиничното проучване VIBRANT

Резултати за ефикасност	VIBRANT			
	24 седмици		52 седмици	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Активна контрола (лазер) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{Г)}	Активна контрола (лазер/Eylea 2 mg ^{Д)} (N = 90)
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Претеглена разлика ^{А,Б)} % (95% ДИ) p-стойност	26,6 13,0, 14,1 p=0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p=0,0296	
Средна промяна в BCVA, измерена чрез ETDRSC скор за букви, от изходното ниво (SD)	17,0 (11,9)		6,9 (12,9)	12,2 (11,9)
Разлика в LS средна стойност ^{А,Б)} (95% ДИ) p-стойност	10,5 (7,1, 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p=0,0035 ^{Е)}	

- А) Разликата е Eylea 2 mg Q4 седмици минус контрола (лазер)
- Б) Разликата и 95% доверителният интервал (ДИ) се изчисляват, като се използва тест на Mantel-Haenszel, коригиран за регион (Северна Америка спрямо Япония и изходна категория по BCVA ($> 20/200$ и $\leq 20/200$))
- В) LS средна разлика и 95% доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с група на лечение, изходна категория по BCVA ($> 20/200$ и $\leq 20/200$) и регион (Северна Америка спрямо Япония) като дълготрайни ефекти и изходна категория по BCVA като ковариата.
- Г) От седмица 24 интервала на лечение в групата на лечение с Eylea е удължен за всички пациенти от 4 седмици на 8 седмици през седмица 48.
- Д) В началото на седмица 24 пациентите в групата на лечение с лазер могат да получат спасителна терапия с Eylea, ако достигнат поне един предварително определен критерий за пригодност. Общо 67 пациенти в тази група са получили спасително лечение с Eylea. Фиксираната схема на лечение с Eylea е три пъти Eylea 2 mg на всеки 4 седмици, последвано от инжекции на всеки 8 седмици.
- Е) Номинална p-стойност

Фигура 3: Средна промяна в BCVA, измерена чрез скор за букви по ETDRS от изходното ниво до седмица 52 в клиничното проучване VIBRANT



На изходно ниво делът на пациентите с перфузия в групата с Eylea и групите на лечение с лазер е съответно 60% и 68%. В седмица 24 тези дялове са съответно 80% и 67%. В групата на лечение с Eylea процентът на пациенти с перфузия се запазва до седмица 52. В групата на лечение с лазер, където пациентите са били подходящи за спасително лечение с Eylea от седмица 24, делът на пациентите с перфузия се е увеличил до 78% в седмица 52.

Диабетен макулен едем

Безопасността и ефикасността на Eylea са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойно-заслепени, активно-контролирани проучвания при пациенти с ДМЕ (VIVID^{DME} и VISTA^{DME}). Общо 862 пациенти са били лекувани и оценявани за ефикасност, 576 с Eylea. Възрастта на пациентите варира от 23 до 87 години, средно 63 години. В проучванията за ДМЕ, приблизително 47% (268/576) от пациентите, рандомизирани за лечение с Eylea са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 9% (52/576) са били на възраст 75 години или по-възрастни. Повечето пациенти в двете проучвания са били с диабет тип II.

В двете проучвания пациентите са били разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1:1 в 1 от 3 схеми на дозиране:

- 1) Eylea, прилаган по 2 mg на всеки 8 седмици след 5 начални ежемесечни инжекции (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea, прилаган по 2 mg на всеки 4 седмици (Eylea 2Q4); и
- 3) лазерна фотокоагулация на макулата (активна контрола).

Като се започне в седмица 24, пациентите, отговарящи на предварително определен праг на загуба на зрението, са били подходящи за получаване на допълнително лечение: пациентите в групите на Eylea е можело да получават лечение с лазер, а пациентите в контролната група е можело да получават Eylea.

В двете проучвания основната крайна точка за ефикасност е била средната промяна от изходно ниво на BCVA в седмица 52 като двете групи Eylea 2Q8 и Eylea 2Q4 демонстрират статистическа значимост и то по-висока от тази при контролната група. Тази полза е запазена до седмица 100.

Подробни резултати от анализа на проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} са показани в таблица 5 и фигура 4 по-долу.

Таблица 5: Резултати за ефикасност на седмица 52 и седмица 100 (Цялата анализирана популация с LOCF) в проучвания VIVID^{DME} и VISTA^{DME}

Резултати за ефикасност	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 седмици			100 седмици			52 седмици			100 седмици		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Активна контрола (лазер) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Активна контрола (лазер) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Активна контрола (лазер) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Активна контрола (лазер) (N=154)
Средна промяна в BCVA, измерена по ETDRS ^Д скор за букви от изходното ниво	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Разлика в LS средна стойност ^{Б,В,Д} (97,5% ДИ)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Процент пациенти с подобрене ≥ 15 букви от изходното ниво	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Коригирана разлика Г, В, Д (97,5% ДИ)	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)	

- ^А След започване на лечение с 5 ежемесечни инжекции
- ^Б LS средна стойност и доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с BCVA определяне на изходно ниво като ковариата и фактор за група на лечение. Освен това за VIVID^{DME} като фактор е включен регионът (Европа/Австралия спрямо Япония), а за VISTA^{DME} като фактор е включена анамнеза за МИ и/или CVA.
- ^В Разликата е групата с Eylea минус групата с активната контрола (лазер)
- ^Г Разликата с доверителен интервал (ДИ) и статистически тест се изчисляват, като се използва схема на Mantel-Haenszel, коригирана за регион (Европа/Австралия спрямо Япония) за VIVID^{DME} и анамнеза за МИ и/или CVA за VISTA^{DME}
- ^Д BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity)

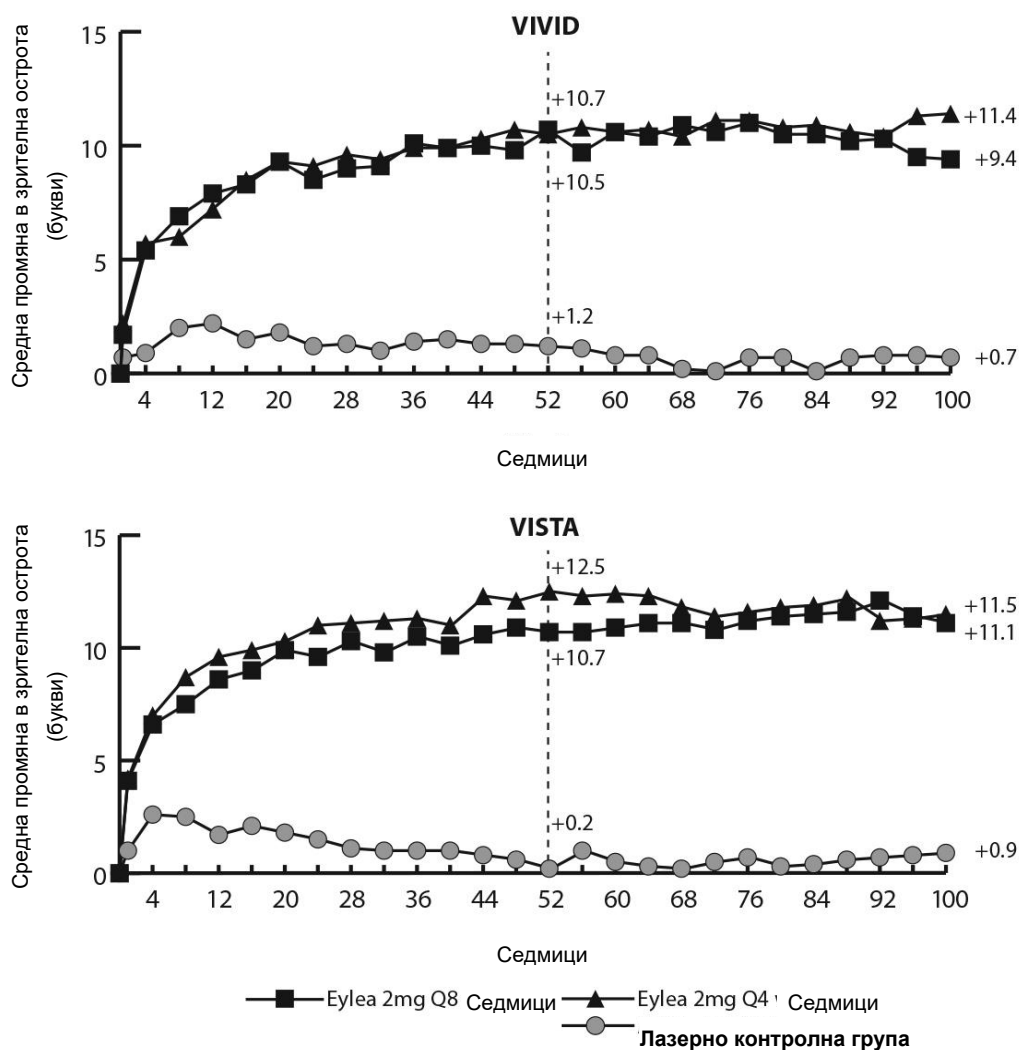
ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)

LS: Средна стойност по метода на най-малките квадрати, получено от ANCOVA

ДИ: Доверителен интервал

Фигура 4: Средна промяна в BCVA, измерена чрез скор за букви по ETDRS от изходно ниво до седмица 100 в проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME}



Ефектите от лечението в оценяемите подгрупи (напр. възраст, пол, раса, HbA1c на изходно ниво, зрителна острота на изходно ниво, предходна анти-VEGF терапия) във всяко проучване и в комбинирания анализ като цяло са били в съответствие с резултатите в общите популации.

В проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} съответно 36 (9%) и 197 (43%) пациенти са получавали предходна анти-VEGF терапия, с 3-месечен или по-дълъг период на очистване. Ефектите от лечението в подгрупата пациенти, които са лекувани с инхибитор на VEGF, са били подобни на наблюдаваните при пациенти, нелекувани с инхибитор на VEGF.

Пациентите с билатерално заболяване са били подходящи за анти-VEGF лечение на другото око, ако това е било оценено като необходимо от лекаря. В проучването VISTA^{DME} 217 (70,7%) от пациентите на Eylea са получавали двустранни инжекции Eylea до седмица 100; в проучването VIVID^{DME} 97 (35,8%) от пациентите на Eylea са получавали различно анти-VEGF лечение в другото око.

Независимо сравнително проучване (DRCR.net Protocol T) е използвало гъвкава схема на дозиране, базирана на строги OCT и зрителни критерии за повторно лечение. В групата на лечение с афлиберцепт (n = 224) на седмица 52, този режим на лечение е дал резултат при пациенти, получаващи средно 9,2 инжекции, което е подобно на приложения брой дози в групата Eylea 2Q8 в VIVID^{DME} и VISTA^{DME}, докато общата ефикасност в групата на лечение с афлиберцепт в Protocol T е сравнима с групата Eylea 2Q8 в VIVID^{DME} и VISTA^{DME}. В Protocol T

е наблюдавано средно подобрене от 13,3 букви като 42% от пациентите подобряват зрението си с най-малко 15 букви спрямо изходното ниво. Резултатите, свързани с безопасността, показват, че общата честота на нежелани събития както свързани, така и несвързани с очите (включително АТС), са сравними между всички групи на лечение във всяко от проучванията и между проучванията.

VIOLET, 100-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено, активно контролирано проучване при пациенти с ДМЕ, сравнява три различни схеми на прилагане на Eylea 2 mg за лечение на ДМЕ след най-малко една година лечение с фиксирани интервали, като лечението е започнато с 5 последователни месечни дози, последвани от прилагане на всеки 2 месеца. Проучването оценява не по-малката ефикасност на Eylea 2 mg, прилаган по режима лечение и продължаване на схемата на прилагане (2T&E, при което интервалите между инжекциите са поддържани на минимум 8 седмици и са удължавани постепенно въз основа на клиничните и анатомичните резултати) и Eylea 2 mg, прилаган според нуждите (2PRN, при което пациентите са наблюдавани на всеки 4 седмици и инжектирани при необходимост въз основа на клиничните и анатомичните резултати), в сравнение с Eylea 2 mg, прилаган на всеки 8 седмици (2Q8) през втората и третата година от лечението.

Първичната крайна точка за ефикасност (промяна в BCVA от изходно ниво до седмица 52) е била $0,5 \pm 6,7$ букви в 2T&E групата и $1,7 \pm 6,8$ букви в 2PRN групата в сравнение с $0,4 \pm 6,7$ букви в 2Q8 групата, като се постига статистически не по-малката ефикасност ($p < 0,0001$ за двете сравнения; граница на не по-малката ефикасност 4 букви). Промените в BCVA от изходно ниво до седмица 100 са били консистентни с резултатите на седмица 52: $-0,1 \pm 9,1$ букви в 2T&E групата и $1,8 \pm 9,0$ букви в 2PRN групата в сравнение с $0,1 \pm 7,2$ букви в 2Q8 групата. Средният брой инжекции за 100 седмици са били съответно 12,3, 10,0 и 11,5 за 2Q8fix, 2T&E и 2PRN.

Зрителните и системните профили на безопасност във всички 3 групи на лечение са подобни на тези, наблюдавани в основните проучвания VIVID and VISTA.

В 2T&E групата, увеличаването и намаляването на интервалите между инжекциите са били по преценка на изследователя; в проучването са препоръчвани увеличения от 2 седмици.

Миопична хориоидална неоваскуларизация

Безопасността и ефикасността на Eylea са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойно-маскирано, плацебо-контролирано проучване при нелекувани преди това пациенти от азиатски произход с миопична ХНВ. Общо 121 пациенти са лекувани и са оценяеми за ефикасност (90 с Eylea). Възрастта на пациентите варира между 27 и 83 години, средно 58 години. В проучването за миопична ХНВ, приблизително 36% (33/91) от пациентите, рандомизирани за лечение с Eylea са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 10% (9/91) са били на възраст 75 години или по-възрастни.

Пациентите са разпределени на случаен принцип в съотношение 3:1 да получават или 2 mg Eylea интравитреално, или инжекции с плацебо, прилагани веднъж в началото на проучването, с допълнителни инжекции, прилагани ежесечно в случай на персистиране или рецидив на заболяването, до седмица 24, когато е оценена първичната крайна точка. На седмица 24 пациентите, рандомизирани първоначално на плацебо, са били подходящи да получат първата доза Eylea. След това, пациентите и в двете групи са продължили да бъдат подходящи да получават допълнителни инжекции в случай на персистиране или рецидив на заболяването.

Разликата между групите за лечение е статистически значима в полза на Eylea за първичната крайна точка (промяна в BCVA) и потвърдителна вторична крайна точка за ефикасност

(процентът пациенти, които са се подобрили с 15 букви в BCVA) на седмица 24, в сравнение с изходното ниво. Разликите за двете крайни точки са се запазили до седмица 48.

Подробни резултати от анализа на проучването MYRROR са показани в Таблица 6 и Фигура 5 по-долу.

Таблица 6: Резултати по отношение на ефикасността на седмица 24 (първичен анализ) и седмица 48 в проучването MYRROR (Пълен набор за анализ с LOCF^{A)})

Резултати по отношение на ефикасността	MYRROR			
	24 седмици		48 седмици	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Плацебо (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Плацебо/ Eylea 2 mg (N = 31)
Средна промяна в BCVA ^{B)} , оценката на буквите измерена чрез ETDRS от изходно ниво (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Разлика в средна стойност на LS ^{B,Г,Д)} (95% ДИ)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Процент пациенти с подобрение $\geq$ 15 букви от изходно ниво	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Претеглена разлика ^{Г,Е)} (95% ДИ)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)

B) BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: Стандартно отклонение

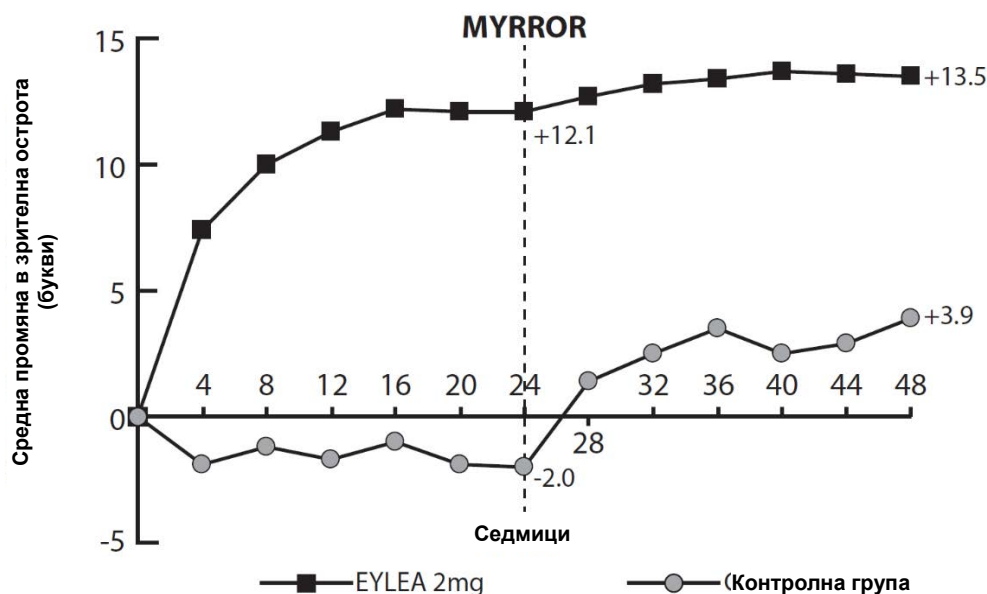
B) Средна LS: Средна на най-малките квадрати, получено от модел ANCOVA

Г) ДИ: Доверителен интервал

Д) LS средна разлика и 95% ДИ на базата на модел ANCOVA с група на лечение и държава (обозначения за държава) като фиксирани ефекти, и BCVA на изходно ниво, като коварианта.

Е) Разликата и 95% ДИ се изчисляват, като се използва тест на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), коригиран за държава (обозначения за държава)

Фигура 5: Средна промяна от изходно ниво до седмица 48 в зрителната острота по група на лечение в проучването MYRROR (Пълен набор за анализ, LOCF)



Педиатрична популация

Ретинопатия на недоносеното (РН)

Ефикасността, безопасността и поносимостта на Eylea 0,4 mg при лечението на РН при преждевременно родени кърмачета са оценени на базата на 6-месечни данни от многоцентровото, рандомизирано проучване FIREFLEYE с две рамена, отворено с паралелни групи, което е предназначено за оценка на Eylea 0,4 mg, приложен като интравитреална инжекция, в сравнение с терапия с лазерна фотокоагулация (лазер). Пациентите, които отговарят на критериите, са с нелекувана до сега РН, класифицирана съгласно Международната класификация за ретинопатия на недоносеното, най-малко на едното око с една от следните ретинални находки:

- РН Зона I Стадий 1+, 2+, 3 или 3+, или
- РН Зона II Стадий 2+ или 3+, или
- АЗ-РН (агресивна задна РН)

Пациентите, които отговарят на критериите, са с максимална гестационна възраст при раждането 32 седмици или максимално тегло при раждането 1 500 g. Теглото на пациентите в деня на приложението на лечението е ≥ 800 g.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получат Eylea 0,4 mg, приложен интравитреално, или лазерна терапия. Всичките 113 пациенти, получили лечение на изходно ниво (Eylea 0,4 mg n = 75; лазер n = 38), са оценени при първичния анализ за ефикасност.

Успехът на лечението е определен като отсъствие на активна РН и неблагоприятни структурни последици и в двете очи на 24-та седмица след началото на изпитваното лечение. Критерият за успех (не по-малката ефикасност на лечението с Eylea 0,4 mg спрямо конвенционалната лазерна терапия) статистически не е постигнат, въпреки че успехът на лечението е числено малко по-висок при Eylea 0,4 mg (85,5%) в сравнение с лазер (82,1%) на 24-та седмица. Въпреки това, наличните данни от кърмачета на 2-годишна възраст в разширеното проучване FIREFLEYE NEXT (54 кърмачета: 36 в групата с Eylea 0,4 mg и 18 в групата с лазер) потвърждават дългосрочната ефикасност на Eylea 0,4 mg.

По-голямата част от пациентите, лекувани с 0,4 mg, са получили единична инжекция на едно око (78,7%) и са лекувани билатерално (94,7%). Никой от пациентите не е получил повече от 2 инжекции на око.

Таблица 7: Резултати на седмица 24 (FIREFLEYE)

Лечение	Успех на лечението		Сравнение	Разлика в резултата от лечението ¹	90% ДИ ^{2, 3}
	Изчислена вероятност за отговор ¹	90% ДИ ²			
Eylea 0,4 mg (N = 75)	85,5%	(78,0%; 91,3%)	Eylea 0,4 mg спрямо лазер	3,4%	(-8%; 16,2%)
Лазер (N = 38)	82,1%	(70,5%; 90,8%)			

Резултати на базата на Bayesian анализ с помощта на неинформативни предходни разпределения.

¹ Медиана на задно разпределение

² ДИ: доверителен интервал

³ Критерий за успех: долна граница на 90% ДИ над -5%

По време на 24-те седмици на проучването, по-малък процент пациенти в групата на Eylea 0,4 mg са преминали към друга модалност на лечение поради липса на отговор в сравнение с групата на лечение с лазер (10,7% спрямо 13,2%).

Неблагоприятни структурни последици са съобщени при сходен процент пациенти в групата на лечение с Eylea 0,4 mg (6 пациенти, 8%) в сравнение с лечението с лазер (3 пациенти, 7,9%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Eylea във всички подгрупи на педиатричната популация при влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и популации с миопична ХНВ (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията). Допълнително Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Eylea в следните подгрупи на педиатричната популация при РН: новородени, кърмачета, деца и юноши.

5.2 Фармакокинетични свойства

Eylea се прилага директно в стъкловидното тяло, за да осъществи локални ефекти в окото.

Абсорбция/разпределение

Афлиберцепт се абсорбира бавно от окото в системното кръвообръщане след интравитреално приложение и се наблюдава в системната циркулация предимно като неактивен стабилен комплекс с VEGF; обаче само свободният афлиберцепт има способността да се свързва с ендогенния VEGF.

В едно фармакокинетично подпроучване при 6 пациенти с неоваскуларна влажна ВДМ с често вземане на проби, максималните плазмени концентрации на свободен афлиберцепт (системна C_{max}) са ниски, със средна стойност приблизително 0,02 микрограма/ml (диапазон от 0 до 0,054) в рамките на 1 до 3 дни след интравитреално инжектиране на 2 mg и са неоткриваеми две седмици след получаване на дозата при почти всички пациенти. Афлиберцепт не кумулира в плазмата при интравитреално приложение през 4 седмици.

Средната максимална плазмена концентрация на свободен афлиберцепт е приблизително 50 до 500 пъти под концентрацията на афлиберцепт, необходима за инхибиране на биологичната активност на системния VEGF с 50% в животински модели. При тях са наблюдавани промени на кръвното налягане след като нивата на свободен афлиберцепт в кръвообръщането са достигнали приблизително 10 микрограма/ml с връщане до изходното ниво след падане на нивата до под приблизително 1 микрограм/ml. Изчислено е, че след интравитреално приложение на 2 mg при пациенти, средната максимална плазмена концентрация на свободен афлиберцепт е повече от 100 пъти по-ниска от концентрацията на афлиберцепт, необходима за полу-максимално свързване на системните VEGF (2,91 микрограма/ml) при проучване със здрави доброволци. Следователно са малко вероятни системни фармакодинамични ефекти като промени в кръвното налягане.

Във фармакокинетични подпроучвания при пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ или миопична ХНВ средна C_{max} на свободен афлиберцепт в плазмата са били сходни, със стойности в диапазона от 0,03 до 0,05 микрограма/ml и индивидуални стойности, които не надвишават 0,14 микрограма/ml. След това, плазмените концентрации на свободен афлиберцепт спадат до стойности под или близки до долната граница на количествено определяне обикновено в

рамките на една седмица: неоткриваеми концентрации се достигат преди следващото приложение след 4 седмици, при всички пациенти.

Елиминиране

Тъй като Eylea е терапевтично средство на основата на протеин, не са провеждани проучвания за метаболизма му.

Свободният афлиберцепт се свързва с VEGF, като образува стабилен инертен комплекс. Както при другите протеини с голяма молекула, се очаква и свободният, и свързаният афлиберцепт да се елиминират чрез протеолитичен катаболизъм.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания с Eylea при пациенти с бъбречно увреждане.

Фармакокинетичният анализ на пациентите в проучването VIEW2, 40% от които са имали бъбречно увреждане (24% леко, 15% умерено и 1% тежко), показва липса на разлики по отношение на плазмените концентрации на активното лекарство след интравитреално приложение през 4 или 8 седмици.

Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с ОЦРВ в проучването GALILEO, при пациенти с ДМЕ в проучването VIVID^{DME} и при пациенти с миопична ХНВ в проучването MYRROR.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на афлиберцепт са оценени при преждевременно родени кърмачета с РН при доза 0,4 mg афлиберцепт (на едно око). След интравитреална инжекция концентрациите на несвързания и свързания афлиберцепт са по-високи от наблюдаваните при възрастни пациенти с влажна ВДМ, получаващи 2 mg (в едно око), но по-ниски отколкото след *i.v.* приложение на максималната поносима доза 1 mg/kg при възрастни пациенти. Средните концентрации на несвързания афлиберцепт се понижават до приблизително 0,13 микрограма/ml на седмица 4 след приложение на дозата. Плазмените концентрации на несвързания афлиберцепт се понижават до стойности под или близо до долната граница на количествено определяне в рамките на приблизително 8 седмици. Средните концентрации на коригирания свързан афлиберцепт се повишават до 1,34 микрограма/ml на седмица 4 и след това се понижават.

Един изследователски ФК/ФД анализ не показва връзка между концентрациите на афлиберцепт в системното кръвообращение и фармакодинамични ефекти, като промени в кръвното налягане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за токсичност при многократно прилагане ефекти са наблюдавани само при системни експозиции, за които се счита, че значително надвишават максималната експозиция при хора след интравитреално приложение в предвидената клинична доза, което показва малко значение за клиничната употреба.

Ерозии и улцерации на респираторния епител в назалните ходове на маймуни, лекувани с афлиберцепт интравитреално, са наблюдавани при системни експозиции, надвишаващи максималната експозиция при хора. При нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) от 0,5 mg/око при маймуни системната експозиция на свободния афлиберцепт е 42 и 56 пъти по-висока въз основа на C_{max} и AUC в сравнение със съответните стойности, наблюдавани при възрастни пациенти, и 2 пъти по-високи въз основа на C_{max} в сравнение със съответните стойности, наблюдавани при преждевременно родени кърмачета.

Не са провеждани проучвания за мутагенен или карциногенен потенциал на афлиберцепт.

Наблюдаван е ефект на афлиберцепт върху вътрематочното развитие в проучвания на ембрио-феталното развитие при бременни зайци с интравенозно (3 до 60 mg/kg), както и подкожно (0,1 до 1 mg/kg) приложение. NOAEL при майките е при доза от 3 mg/kg или съответно 1 mg/kg. NOAEL по отношение на токсичност за развитието не е определено. При доза 0,1 mg/kg, системните експозиции въз основа на C_{max} и кумулативна AUC за свободен афлиберцепт са съответно около 17 и 10 пъти по-високи в сравнение със съответните стойности, наблюдавани при хора след интравитреално приложение на доза 2 mg.

Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски животни са оценявани като част от 6-месечно проучване при маймуни с интравенозно приложение на афлиберцепт в дози от 3 до 30 mg/kg. При всички дозови нива са наблюдавани липса на менструация или нередовни менструални цикли, свързани с промени в нивата на женските полови хормони, и промени в морфологията и подвижността на сперматозоидите. Въз основа на C_{max} и AUC за свободен афлиберцепт, наблюдавани при интравенозно приложение на доза 3 mg/kg, системните експозиции са съответно около 4 900 пъти и 1 500 пъти по-високи от експозицията, наблюдавана при хора след интравитреално приложение на доза 2 mg. Всички промени са били обратими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 20 (E 432)

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (за корекция на pH)

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат (за корекция на pH)

Натриев хлорид

Захароза

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотвореният блистер може да се съхранява извън хладилник под 25 °C до 24 часа. След отваряне на блистера да се работи в асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), маркирана с линия за дозиране, със запушалка бутало (еластомерна гума) и луер-лок адаптор с капачка на върха (еластомерна гума). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа използваем обем от най-малко 0,09 ml. Опаковка от 1 предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба в едно око. Многократното изтегляне на дози от една предварително напълнена спринцовка може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция. Не отваряйте стерилния блистер с предварително напълнена спринцовка извън чистата стая за приложение. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml) за възрастни пациенти и 0,4 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,01 ml) за преждевременно родени кърмачета. Вижте следващите точки „Употреба при възрастната популация“ и „Употреба при педиатричната популация“.

Преди приложение, разтворът трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна в цвета или всякаква промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива, лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

За интравитреално инжектиране трябва да се използва 30 G x 12 mm инжекционна игла.

Указания за употреба на предварително напълнената спринцовка:

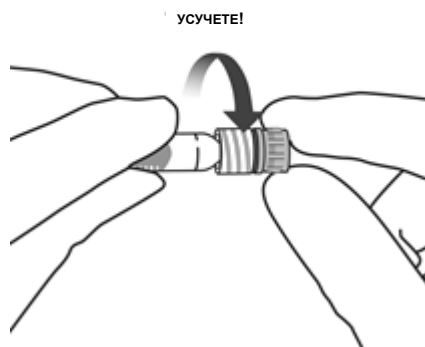
Употреба при педиатричната популация

За да пригответе предварително напълнената спринцовка за приложение при преждевременно родени кърмачета, следвайте стъпки 1 и 2 по-долу и след това се придържайте към указанията за употреба, включени в опаковката на дозиращото устройство за приложение в педиатрията PICLEO.

Употреба при възрастната популация

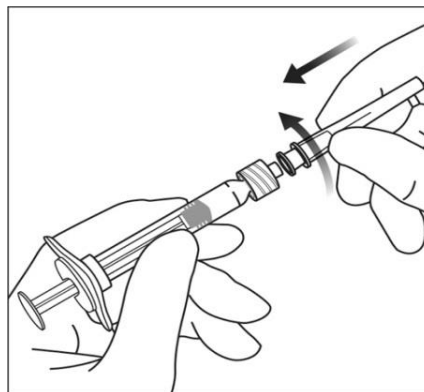
За да пригответе предварително напълнената спринцовка за приложение при възрастни, следвайте стъпките по-долу.

1. Когато сте готови да приложите Eylea, отворете картонената опаковка и извадете стерилизирания блистер. Внимателно отворете блистера, осигурявайки стерилността на съдържанието му. Дръжте спринцовката в стерилната табла, докато станете готови за сглобяването ѝ.
2. Използвайки асептична техника, извадете спринцовката от стерилизирания блистер.
3. За да махнете капачката на спринцовката, дръжте спринцовката в едната си ръка, като с другата хванете капачката на спринцовката с палеца и показалеца си. Моля, обърнете внимание: Трябва да усучете капачката на спринцовката (не я отчупвайте).

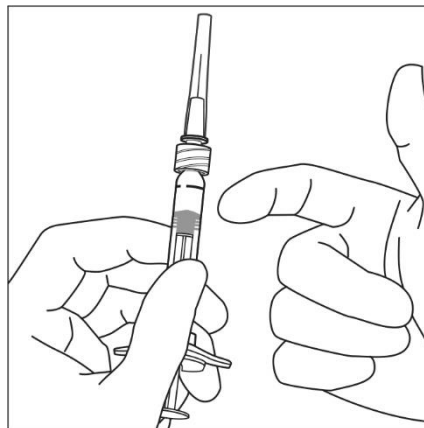


4. За да избегнете нарушаване на стерилността на продукта, не изтегляйте назад буталото.

5. Използвайки асептична техника, завийте плътно инжекционната игла към луер-лок върха на спринцовката.

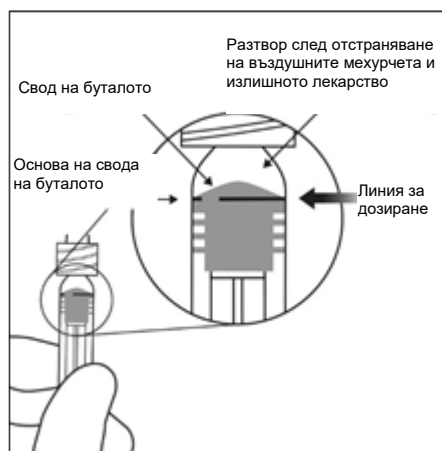
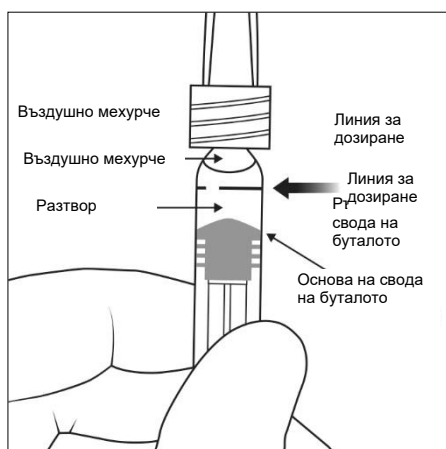


6. Като държите спринцовката с насочена нагоре игла, я проверете за наличие на мехурчета. Ако има мехурчета, внимателно потупайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част.



7. Излишното количество трябва да се изхвърли преди приложение. Отстранете всички мехурчета и **изтласкайте излишния лекарствен продукт, чрез бавно натискане на буталото, за да изравните основата на свода на буталото (не върха на свода) с линията за дозиране на спринцовката** (еквивалентно на 0,05 ml, т.е. 2 mg афлиберцепт).

Забележка: Това правилно позициониране на буталото е много важно, тъй като неправилното позициониране на буталото може да доведе до доставяне на повече или по-малко от предписаната доза.



8. Инжектирайте докато натискате буталото внимателно и с постоянен натиск. Не прилагайте допълнителен натиск, след като буталото достигне дъното на спринцовката. **Не прилагайте какъвто и да е остатъчен разтвор, който се наблюдава в спринцовката.**
9. Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Многократно прилагане на дози от предварително напълнена спринцовка може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/797/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2012 г.

Дата на последно подновяване: 13 юли 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eylea 40 mg/ml инжекционен разтвор във флакон

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml милилитър инжекционен разтвор съдържа 40 mg афлиберцепт (aflibercept)*.

Един флакон съдържа използваем обем от най-малко 0,1 ml, отговарящи на най-малко 4 mg афлиберцепт. Това осигурява използваемо количество за доставяне на единична доза от 0,05 ml, съдържащи 2 mg афлиберцепт.

*Фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за човешки съдов ендотелен растежен фактор VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), свързани с Fc-частта на човешки IgG1, и произведен в K1 клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт и изотоничен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Eylea е показан при възрастни за лечение на

- неоваскуларна (влажна) възрастообусловена дегенерация на макулата (ВДМ) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на оток на макулата, вследствие на оклузия на ретинална вена (ОРВ) (оклузия на разклонение на ретинална вена (ОРРВ) или оклузия на централната ретинална вена (ОЦРВ)) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на диабетен макулен едем (ДМЕ) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на миопична хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Eylea е само за интравитреално инжектиране.

Eylea трябва да се прилага само от лекар специалист с опит в приложението на интравитреални инжекции.

Дозировка

Влажна ВДМ

Препоръчителната доза за Eylea е 2 mg афлиберцепт, отговарящи на 0,05 ml.

Лечението с Eylea започва с една инжекция месечно в три последователни дози. След това, интервалът между приложенията се удължава на два месеца.

Въз основа на преценката на лекаря за зрителни и/или анатомични резултати, интервалът между приложенията може да бъде поддържан на два месеца или да бъде допълнително удължен, като се използва лечение и продължаване на схемата на прилагане, при което интервалите на инжектиране се удължават с по 2 или 4 седмици до достигане на стабилни зрителни и/или анатомични резултати.

Ако зрителните и/или анатомичните резултати се влошат, интервалът на лечение трябва да бъде съответно намален.

Няма изискване за мониториране между инжекциите. Въз основа на преценката на лекаря, графикът на посещенията за мониториране може да е на по-малки интервали от посещенията за инжекции.

Интервали на лечение, по-големи от четири месеца или по-малки от 4 седмици между инжекциите, не са проучвани (вж. точка 5.1).

Отток на макулата вследствие на ОРВ (ОРРВ или ОЦРВ)

Препоръчителната доза на Eylea е 2 mg афлиберцепт, отговарящи на 0,05 ml.

След първата инжекция лечението се прилага ежесмесечно. Интервалът между две дози не трябва да бъде по-кратък от един месец.

Ако зрителните и анатомичните резултати показват, че пациентът не се повлиява положително от продължаване на лечението, приложението на Eylea трябва да се преустанови.

Ежесмесечното лечение продължава до достигане на максимална зрителна острота и/или не са налице признаци за активност на заболяването. Може да са необходими три или повече последователни месечни инжекции.

Лечението може да продължи с постепенно удължаване на интервалите, за да се поддържат стабилни зрителни и/или анатомични резултати, въпреки че няма достатъчно данни, за да се направи заключение за продължителността на интервалите. Ако зрителните и /или анатомични резултати се влошат, интервала на лечението трябва съответно да се намали.

Графикът на проследяване и схемата на лечение трябва да се определят от лекуващия лекар въз основа на отговора на отделния пациент.

Проследяването за активност на заболяването може да включва клиничен преглед, изследване на функционалните показатели или образни техники (напр. оптична кохерентна томография или флуоресцентна ангиография).

Диабетен макулен едем

Препоръчителната доза Eylea е 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.

Лечението с Eylea се започва с една инжекция месечно за пет последователни дози, и се продължава с една инжекция на всеки два месеца.

Въз основа на оценката на лекаря на зрителните и/или анатомични резултати, интервалът между приложенията може да бъде запазен на 2 месеца или индивидуализиран, като например с лечение и продължаване на схемата на прилагане, при което интервалите на лечение се удължават обикновено с по 2 седмици до достигане на стабилни зрителни и/или анатомичните резултати. Има ограничени данни за интервали между приложенията, по-дълги от 4 месеца. Ако зрителните и/или анатомичните резултати се влошат, интервалът на лечение трябва да бъде съответно намален.

Интервали между приложенията, по-кратки от 4 седмици, не са проучвани (вж. точка 5.1).

Графикът за мониториране трябва да се определи от лекуващия лекар.

В случай че зрителните и анатомичните резултати сочат, че пациентът няма полза от продължаване на лечението, приложението на Eylea трябва да се преустанови.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Препоръчителната доза Eylea е единична интравитреална инжекция на 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.

Може да се приложат допълнителни дози, ако зрителните и/или анатомичните резултати показват, че заболяването персистира. Рецидивите трябва да се приемат като нова проява на заболяването.

Графикът за наблюдение трябва да се определи от лекуващия лекар.

Интервалът между две дози не трябва да бъде по-кратък от един месец.

Специални популации

Чернодробно и/или бъбречно увреждане

Не са провеждани конкретни проучвания с Eylea при пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане.

Наличните данни не предполагат нужда от корекция на дозата на Eylea при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

Не са необходими специални съображения. Има ограничен опит при пациенти на възраст над 75 години с ДМЕ.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eylea при деца и юноши не са установени. Няма съответна употреба на Eylea в педиатричната популация за показаната влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ.

Начин на приложение

Интравитреалните инжекции трябва да се извършват съгласно медицинските стандарти и приложимите ръководства от лекар специалист с опит в приложението на интравитреални инжекции. По принцип трябва да се осигури адекватна анестезия и асептика, включително локално широкоспектърно микробицидно средство (напр. повидон йод, нанесен върху кожата около очите, клепачите и очната повърхност). Препоръчват се хирургична дезинфекция на ръцете, стерилни ръкавици, стерилна покривка и стерилен спекулум за клепачи (или еквивалент).

Инжекционната игла трябва да се въведе 3,5-4,0 mm зад лимба в стъкловидното тяло, като се избягва хоризонталния меридиан и се насочва към центъра на очната ябълка. Тогава се въвежда инжекционният обем от 0,05 ml; при последващите инжекции, инжекционното място на склерата трябва да се сменя.

Непосредствено след интравитреално инжектиране пациентите трябва да се следят за повишаване на вътреочното налягане. Подходящото проследяване може да включва

проверяване на перфузията на оптичния диск или тонометрия. Трябва да има на разположение стерилно оборудване за парацентеза при необходимост.

След интравитреално инжектиране пациентите трябва да се инструктират да съобщават незабавно за всякакви симптоми, насочващи към енд офталмит (напр. болка в окото, зачервяване на окото, фотофобия, замъглено зрение).

Всеки флакон трябва да се използва за лечение само на едно око. Многократно прилагане на дози от един флакон може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.

Флаконът съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml инжекционен разтвор). Използваемият обем на флакона е количеството, което може да се достави от него, и не е предназначен да бъде използван напълно. За Eylea флакон използваемият обем е най-малко 0,1 ml. **Излишното количество трябва да се отстрани преди инжектиране на препоръчителната доза** (вж. точка 6.6).

Инжектирането на целия обем на флакона може да доведе до предозиране. За да се отстранят въздушните мехурчета заедно с излишния лекарствен продукт, бавно натиснете буталото, докато плоския ръб на буталото се изравни с линията, отбелязваща 0,05 ml, на спринцовката (еквивалентно на 0,05 ml, т.е. 2 mg афлиберцепт) (вж. точка 4.9 и 6.6).

След инжектиране неизползвания продукт трябва да се изхвърли.

За работа с лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество афлиберцепт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна очна или околоочна инфекция или съмнение за такава.

Активно тежко вътреочно възпаление.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Интравитреални реакции, свързани с инжекцията

Интравитреалните инжекции, включително тези с Eylea, се свързват с енд офталмит, вътреочно възпаление, регматогенно отлепване на ретината, разкъсване на ретината и ятрогенна травматична катаракта (вж. точка 4.8). При прилагане на Eylea винаги трябва да се използват подходящи асептични техники на инжектиране. В допълнение, пациентите трябва да се проследяват през седмицата след инжектирането, което би позволило ранно лечение, ако възникне инфекция. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всякакви симптоми, насочващи към енд офталмит или някое от посочените по-горе събития.

Флаконът съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml). Излишното количество трябва да се отстрани преди приложение (вж. точка 4.2 и 6.6). Повишения на вътреочното налягане са наблюдавани в рамките на 60 минути след интравитреалното инжектиране, включително с Eylea (вж. точка 4.8). Специални предпазни мерки са необходими при пациенти с недобре контролирана глаукома (да не се инжектира Eylea, докато вътреочното налягане е ≥ 30 mmHg). Ето защо при всички случаи трябва да се проследяват и да се лекуват по подходящ начин както вътреочното налягане, така и перфузията на оптичния диск.

Имуногенност

Тъй като е терапевтичен протеин, при Eylea съществува вероятност за имуногенност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви признаци или симптоми на вътреочно възпаление, напр. болка, фотофобия или зачервяване, което може да е клиничен признак, обясним със свръхчувствителност.

Системни ефекти

Системни нежелани събития, включително извъночни кръвоизливи и артериални тромбоемболични събития, са съобщавани след интравитреално инжектиране на инхибитори на VEGF и има теоретичен риск, че те може да са свързани с инхибирането на VEGF. Има ограничени данни за безопасността при лечение на пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ или миопична ХНВ с анамнеза за инсулт или преходни исхемични атаки, както и за инфаркт на миокарда в рамките на последните 6 месеца. Такива пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание.

Други

Както при другите интравитреални анти-VEGF лечения за ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ, в сила са и следните положения:

- Безопасността и ефикасността на лечението с Eylea, прилаган едновременно и на двете очи, не са проучвани систематично (вж. точка 5.1). Ако билатералното лечение се провежда по едно и също време, това може да доведе до повишена системна експозиция, което може да повиши риска от системни нежелани събития.
- Едновременна употреба с други анти-VEGF (съдов ендотелен растежен фактор). Липсват данни за едновременното използване на Eylea с други анти-VEGF лекарствени продукти (за системно или вътреочно приложение).
- Рисковите фактори, свързани с развитието на разкъсване на пигментния епител на ретината след анти-VEGF терапия за влажна ВДМ, включват обширно и/или високо отлепване на пигментния епител на ретината. При започване на терапия с Eylea е необходимо повишено внимание при пациенти с тези рискови фактори за разкъсване на пигментния епител на ретината.
- Лечението трябва да бъде преустановено при пациенти с регматогенно отлепване на ретината или стадий 3 или 4 макулни дупки.
- В случай на разкъсване на ретината, приложението на дозата трябва да бъде прекратено и лечението не трябва да се възобновява преди адекватно възстановяване на разкъсването.
- Дозата не трябва да се прилага и лечението не трябва да се възобновява по-рано от следващото планирано приложение в случай на:
 - намаляване на най-добре коригираната зрителна острота (BCVA) с ≥ 30 букви в сравнение с последната оценка на зрителната острота
 - субретинална хеморагия, включваща центъра на фовеята, или, ако размерът на кръвоизлива е $\geq 50\%$ от общия размер на лезията.
- Дозата не трябва да се прилага в рамките на предходните или следващите 28 дни, в случай на извършена или планирана вътреочна хирургична интервенция.
- Eylea не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск за плода (вж. точка 4.6).
- Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 3 месеца след последното интравитреално инжектиране на афлиберцепт (вж. точка 4.6).
- Има ограничен опит с лечението на пациенти с исхемична ОЦРВ и ОРРВ. При пациенти с клинични признаци на необратима исхемична загуба на зрителната функция лечение не се препоръчва.

Популации с ограничени данни

Има ограничен опит с лечението на пациенти с ДМЕ вследствие на диабет тип I или при пациенти с диабет с HbA1c над 12% или пролиферативна диабетна ретинопатия.

Eylea не е проучван при пациенти с активни системни инфекции или при пациенти със съпътстващи очни нарушения като отлепване на ретината или макулна дупка. Освен това няма опит с лечение с Eylea при пациенти с диабет с неконтролирана хипертония. Тази липса на информация трябва да се има предвид от лекаря при лечение на такива пациенти.

Няма опит при лечение на миопична ХНВ с Eylea при пациенти, които не са от азиатски произход, пациенти които преди са били подложени на лечение на миопична ХНВ и пациенти с екстрафовеални лезии.

Информация за помощните вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Едновременното приложение на фотодинамична терапия (PDT) с вертепорфин и Eylea не е проучвано и по тази причина не е установен профил на безопасност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 3 месеца след последното интравитреално инжектиране на афлиберцепт (вж. точка 4.4).

Бременност

Липсват данни за употребата на афлиберцепт при бременни жени.

Проучванията при животни показват ембрио-фетална токсичност (вж. точка 5.3).

Въпреки че системната експозиция след очно приложение е много ниска, Eylea не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмене

Въз основа на много ограничени данни при хора, афлиберцепт може да се екскретира в кърмата в ниски нива. Афлиберцепт е голяма протеинова молекула и количеството на лекарството, абсорбирано при кърмачето, се очаква да бъде минимално. Ефектите на афлиберцепт върху кърмено новородено/кърмачето не са известни.

Като предпазна мярка, не се препоръчва кърмене по време на употребата на Eylea.

Фертилитет

Резултатите от проучванията при животни с висока системна експозиция показват, че афлиберцепт може да наруши фертилитета и при мъжките, и при женските (вж. точка 5.3). Подобни ефекти не се очакват след очно приложение с много ниска системна експозиция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Инжектирането с Eylea повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, поради възможни временни зрителни смущения, свързани или с инжекцията, или с очния преглед. Пациентите не трябва да шофират или да работят с машини, докато зрителната им функция не се възстанови в достатъчна степен.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Популацията за безопасност в осемте проучвания фаза III се състои от общо 3 102 пациенти. От тях 2 501 пациенти са лекувани с препоръчителната доза от 2 mg.

Сериозни очни нежелани реакции в изследваното око, свързани с процедурата на инжектиране, са възникнали при по-малко от 1 на 1 900 интравитреални инжекции на Eylea и са включвали слепота, енд офталмит, отлепване на ретината, травматична катаракта, катаракта, кръвоизлив в стъкловидното тяло, отлепване на стъкловидното тяло и повишено вътреочно налягане (вж. точка 4.4).

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (при най-малко 5% от пациентите, лекувани с Eylea) са конюнктивална хеморагия (25%), ретинална хеморагия (11%), намалена зрителна острота (11%), болка в окото (10%), катаракта (8%), повишено вътреочно налягане (8%), отлепване на стъкловидното тяло (7%) и мътнини в стъкловидното тяло (7%).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Данните за безопасност, описани по-долу, включват всички нежелани лекарствени реакции от осемте проучвания фаза III при показанията влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ с приемлива вероятност за причинно-следствена връзка с процедурата на инжектиране или лекарствения продукт.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органен клас и честота с използване на следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Всички свързани с лечението нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти в проучвания фаза III (сборни данни от проучвания фаза III за показанията влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ) или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност***	
Нарушения на очите	Намалена зрителна острота, Ретинална хеморагия, Конюнктивална хеморагия, Болка в окото	Разкъсване на пигментния епител на ретината*, Отлепване на пигментния епител на ретината, Дегенерация на ретината, Кръвоизлив в стъкловидното тяло, Катаракта, Кортикална катаракта, Нуклеарна катаракта, Субкапсуларна катаракта, Корнеална ерозия, Корнеална абразия, Повишено вътреочно налягане, Замъглено зрение, Мътнини в стъкловидното тяло, Отлепване на стъкловидното тяло, Болка на мястото на инжектиране, Усещане за чуждо тяло в очите, Повишена лакримация, Оток на клепача, Хеморагия на мястото на инжектиране, Точковиден кератит, Конюнктивална хиперемия Очна хиперемия	Ендофталмит**, Отлепване на ретината, Разкъсване на ретината, Ирит, Увеит, Иридоциклит, Помътняване на лещата, Дефект на епитела на роговицата, Дразнене на мястото на инжектиране, Необичайно усещане в окото, Дразнене на клепача, Положителен Тиндал в предната камера Оток на роговицата	Слепота, Травматична катаракта, Витреит, Хипопион

* Нарушения, за които е известно, че са свързани с влажна ВДМ. Наблюдавани са само в проучвания при влажна ВДМ.

** Култура положителен и култура отрицателен ендофталмит

*** По време на постмаркетинговия период, съобщения за свръхчувствителност включително обрив, сърбеж, уртикария и отделни случаи на тежки анафилактични/анафлактоидни реакции

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

В проучвания фаза III при влажна ВДМ, се наблюдава повишена честота на конюнктивална хеморагия при пациенти, приемащи антитромботични средства. Тази повишена честота е сравнима между пациентите, лекувани с ранибизумаб и Eylea.

Артериалните тромбоемболични събития (АТС) са нежелани събития, които са потенциално свързани със системно инхибиране на VEGF. Съществува теоретичен риск от артериални тромбоемболични събития, включително инсулт и инфаркт на миокарда, след интравитреално приложение на инхибитори на VEGF.

Нисък процент на заболяемост от артериални тромбоемболични събития е наблюдаван в клиничните изпитвания с Eylea при пациенти с ВДМ, ДМЕ, ОРВ и миопична ХНВ. Сред показанията не е наблюдавана съществена разлика между групите, лекувани с афлиберцепт и съответните сравнителни групи.

Както при всички терапевтични протеини, при Eylea съществува вероятност за имуногенност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В клинични изпитвания са използвани дози до 4 mg на едномесечни интервали и са наблюдавани изолирани случаи на предозиране с 8 mg.

Предозирането с по-голям обем на инжектиране може да повиши вътреочното налягане. По тази причина в случай на предозиране трябва да се следи вътреочното налягане и да се започне подходящо лечение, ако се счете за необходимо от лекуващия лекар (вж. точка 6.6).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, Антинеоваскуларизиращи средства
АТС код: S01LA05

Афлиберцепт е рекомбинантен фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за човешки съдов ендотелен растежен фактор (VEGF), свързани с Fc-частта на човешки IgG1.

Афлиберцепт е произведен в K1 клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Афлиберцепт действа като разтворим рецептор - "примамка", който се свързва с VEGF-A и PlGF с по-висок афинитет, отколкото естествените им рецептори, като по този начин може да инхибира свързването и активирането на тези сходни рецептори на VEGF.

Механизъм на действие

Съдовият ендотелен растежен фактор-A (VEGF-A) и плацентният растежен фактор (PlGF) са членове на семейството на VEGF ангиогенните фактори, които могат да действат като мощни митогенни, хемотаксични и влияещи върху съдовия пермеабилитет фактори за ендотелните клетки. VEGF действа чрез две рецепторни тирозин кинази, VEGFR-1 и VEGFR-2, на повърхността на ендотелните клетки. PlGF се свързва само с VEGFR-1, който се намира също и по повърхността на левкоцитите. Прекомерното активиране на тези рецептори от VEGF-A може да доведе до патологична неоваскуларизация и прекомерна съдова пропускливост. PlGF може да бъде синергист на VEGF-A в тези процеси, а освен това е известно, че спомага за левкоцитната инфилтрация и съдовото възпаление.

Фармакодинамични ефекти

Влажна ВДМ

Влажната ВДМ се характеризира с патологична хороидална неоваскуларизация (CNV). Изтичането на кръв и течност от патологичната хороидална неоваскуларизация може да причини задебеляване или оток на ретината и/или суб/интратретинална хеморагия, водеща до загуба на зрителна острота.

При пациенти, лекувани с Eylea (една инжекция месечно за три последователни месеца, последвано от една инжекция на всеки 2 месеца), дебелината на централната ретина [CRT] намалява скоро след започване на лечението, а средният размер на лезията с CNV намалява в съответствие с резултатите, наблюдавани при лечение с ранибизумаб 0,5 mg всеки месец.

В проучването VIEW1 има средни намаления на CRT при оптично-кохерентна томография (OCT) (съответно -130 и -129 микрона в седмица 52 за групите на лечение с Eylea 2 mg на всеки два месеца и ранибизумаб 0,5 mg всеки месец). И в 52-та седмица в проучването VIEW2 има средни намаления в CRT при OCT (съответно -149 и -139 микрона за групите на лечение с Eylea 2 mg на всеки два месеца и ранибизумаб 0,5 mg всеки месец). Намалението на размера на CNV и на CRT обичайно се задържат и през втората година на проучванията.

Проучването ALTAIR е проведено при пациенти японци с нелекувана влажна ВДМ и показва подобни резултати с тези от проучванията VIEW, с прилагане на 3 първоначални ежемесечни инжекции Eylea 2 mg, последвани от една инжекция след още 2 месеца и след това продължаване с режим на лечение и удължаване с променливи интервали (2-седмични или 4-седмични корекции) до максимум 16-седмичен интервал съгласно предварително определени критерии. В седмица 52 има средно намаление на дебелината на централната ретина (CRT) при OCT с -134,4 и -126,1 микрона съответно за групата на 2-седмична корекция и за групата на 4-седмична корекция. Процентът на пациентите без течност при OCT в седмица 52 е съответно 68,3% и 69,1% в групите с 2- и 4-седмични корекции. Намалението на CRT в повечето случаи се запазва и в двете рамена на лечение през втората година на проучването ALTAIR.

Проучването ARIES е предназначено да изследва не по-малката ефикасност на лечение и продължаване на схемата на прилагане на Eylea 2 mg, започнато веднага след прилагане на 3 първоначални месечни инжекции и една допълнителна инжекция след 2 месеца спрямо лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след едногодишно лечение. За пациенти, които се нуждаят от прилагане по-често от Q8 поне веднъж в хода на проучването, CRT остава по-висок, но средното намаление на CRT от изходното ниво до седмица 104 е -160,4 микрона, подобно на пациентите, лекувани на Q8 или по-редки интервали.

Оток на макулата вследствие на ОЦРВ и ОРРВ

При ОЦРВ и ОРРВ се получава исхемия на ретината и тя дава сигнал за освобождаването на VEGF, който на свой ред дестабилизира здравите връзки и стимулира пролиферацията на ендотелни клетки. Освобождаването на VEGF е свързано с усложнения като нарушаване на

кръвно-ретинната бариера, увеличен съдов пермеабилитет, оток на ретината и неоваскуларизация.

При пациенти, лекувани с 6 последователни месечни инжекции Eylea 2 mg е наблюдаван съответстващ, бърз и силен морфологичен отговор (което е отчетено с подобрения в средната CRT). В седмица 24 понижението в CRT е статистически превъзхождащо в сравнение с контролата и в трите проучвания (COPERNICUS при ОЦРВ: -457 срещу -145 микрона; GALILEO при ОЦРВ: -449 срещу -169 микрона; VIBRANT при ОРРВ: -280 срещу -128 микрона). Това намаление от изходното ниво в CRT се поддържа до края на всяко проучване, седмица 100 в COPERNICUS, седмица 76 в GALILEO и седмица 52 във VIBRANT.

Диабетен макулен едем

Диабетният макулен едем е следствие от диабетната ретинопатия и се характеризира с повишен съдов пермеабилитет и увреждане на ретинните капиляри, което може да доведе до загуба на зрителна острота.

При пациенти, лекувани с Eylea, повечето от които са били класифицирани като пациенти с диабет тип II, се наблюдава бърз и стабилен отговор по отношение на морфологията (CRT, ниво по DRSS).

В проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} е наблюдавано статистически значимо по-голямо средно намаление в CRT от изходните стойности до седмица 52 при пациенти лекувани с Eylea в сравнение с лазерно контролираните, съответно -192,4 и -183,1 микрона за групите с Eylea 2Q8 и съответно -66,2 и -73,3 микрона за контролните групи. В седмица 100 намалението е поддържано с -195,8 и -191,1 микрона за групите с Eylea 2Q8 и с -85,7 и -83,9 микрона за контролните групи, съответно в проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME}.

Направена е оценка, показваща подобрение с ≥ 2 стъпки в DRSS по предварително уточнен начин във VIVID^{DME} и VISTA^{DME}. Степента на промяна в скората по DRSS е измерена при 73,7% от пациентите във VIVID^{DME} и 98,3% от пациентите във VISTA^{DME}. В седмица 52, 27,7% и 29,1% от групите с Eylea 2Q8, и 7,5% и 14,3% от контролните групи са имали подобрение с ≥ 2 стъпки в DRSS. В седмица 100 съответните проценти са били 32,6% и 37,1% от групите с Eylea 2Q8, и 8,2% и 15,6% от контролните групи.

Проучването VIOLET сравнява три различни схеми на прилагане на Eylea 2 mg за лечение на ДМЕ след най-малко една година лечение с фиксирани интервали, като лечението е започнато с 5 последователни месечни дози, последвани от прилагане на всеки 2 месеца. В седмица 52 и седмица 100 от проучването, т.е. втора и трета година от лечението, средните промени в CRT са клинично подобни за лечение и продължаване (2T&E), според нуждите (*pro re nata* (2PRN)) и 2Q8, съответно -2,1; 2,2 и -18,8 микрона в седмица 52, и 2,3; -13,9 и -15,5 микрона в седмица 100.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Миопичната хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ) е честа причина за загуба на зрение при възрастни с патологична миопия. Тя се развива като механизъм за нарастване на рани, вследствие на руптури на мембраната на Bruch и представлява най-честото събитие, застрашаващо зрението, при патологична миопия.

При пациенти, лекувани с Eylea в проучването MYRROR (една инжекция, приложена в началото на терапията, с допълнителни инжекции, прилагани в случай на персистиране на заболяването или рецидив), CRT намалява скоро след започване на лечението в полза на Eylea в седмица 24 (-79 микрона и -4 микрона, съответно, за групата за лечение с Eylea 2 mg и за контролната група), като се запазва до седмица 48.

В допълнение, средният размер на ХНВ лезия намалява.

Клинична ефикасност и безопасност

Влажна ВДМ

Безопасността и ефикасността на Eylea са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойно-слепи, активно-контролирани проучвания при пациенти с влажна ВДМ (VIEW1 и VIEW2) с общо 2 412 пациента лекувани и оценявани за ефикасност (1 817 с Eylea). Възрастта на пациентите варира между 49 и 99 години, средно 76 години. В тези клинични проучвания, приблизително 89% (1 616/1 817) от пациентите, рандомизирани за лечение с Eylea са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 63% (1 139/1 817) са били на възраст 75 години или по-възрастни. Във всяко проучване пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1:1 на 1 от 4 схеми на прилагане:

- 1) Eylea, прилаган по 2 mg на всеки 8 седмици след 3 първоначални ежемесечни дози (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea, прилаган по 2 mg на всеки 4 седмици (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea, прилаган по 0,5 mg на всеки 4 седмици (Eylea 0,5Q4); и
- 4) ранибизумаб, прилаган по 0,5 mg на всеки 4 седмици (ранибизумаб 0,5Q4).

През втората година на проучванията, пациентите продължават да получават първоначално рандомизираната доза, но по модифицирана схема на прилагане, водена от оценката на резултатите по отношение на зрението и анатомичната находка с дефиниран по протокол максимален интервал на прилагане от 12 седмици.

И в двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е процентът пациенти в популацията по протокол, които поддържат зрение, т.е. като загуба на по-малко от 15 букви от зрителната острота в седмица 52 спрямо изходното ниво.

В проучване VIEW1 в седмица 52, 95,1% от пациентите в групата с Eylea 2Q8 поддържат зрението в сравнение с 94,4% от пациентите в групата с ранибизумаб 0,5Q4.

В проучване VIEW2 в седмица 52, 95,6% от пациентите в групата с Eylea 2Q8 поддържат зрението в сравнение с 94,4% от пациентите в групата с ранибизумаб 0,5Q4. В двете проучвания, Eylea е доказана като не по-малко ефикасна и клинично еквивалентна на групата с ранибизумаб 0,5Q4.

Подробни резултати от комбинирания анализ на двете проучвания е показан в таблица 2 и фигура 1 по-долу.

Таблица 2: Резултати за ефикасност в седмица 52 (първичен анализ) и седмица 96; комбинирани данни от проучванията VIEW1 и VIEW2^{Б)}

Резултат за ефикасност	Eylea 2Q8 ^{Д)} (Eylea 2 mg на всеки 8 седмици след 3 начални ежемесечни дози) (N = 607)		Ранибизумаб 0,5Q4 (ранибизумаб 0,5 mg на всеки 4 седмици) (N = 595)	
	Седмица 52	Седмица 96	Седмица 52	Седмица 96
Среден брой инжекции от изходното ниво	7,6	11,2	12,3	16,5
Среден брой инжекции (от седмица 52 до 96)		4,2		4,7
Процент пациенти със загуба < 15 букви от изходното ниво (PPS ^{А)})	95,33% ^{Б)}	92,42%	94,42% ^{Б)}	91,60%
Разлика ^{Б)} (95% ДИ) ^{Г)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{Е)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{Е)}		
Средна промяна в BCVA, измерена чрез оценяване на буквите по ETDRS ^{А)} от изходното ниво	8,40	7,62	8,74	7,89
Разлика в LS ^{А)} средна промяна (букви по ETDRS) ^{Б)} (95% ДИ) ^{Г)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Процент пациенти с подобрене ≥ 15 букви от изходното ниво	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Разлика ^{Б)} (95% ДИ) ^{Г)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{А)} BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота
ETDRS: Проучване на ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LS: Средната разлика на най-малките квадрати, получена от ANCOVA

PPS: по протокол

^{Б)} Анализ на цялата популация (FAS), пренасяне на данните от последното наблюдение (LOCF) за всички анализи с изключение на процента пациенти, поддържащи зрителна острота в седмица 52, което представлява PPS

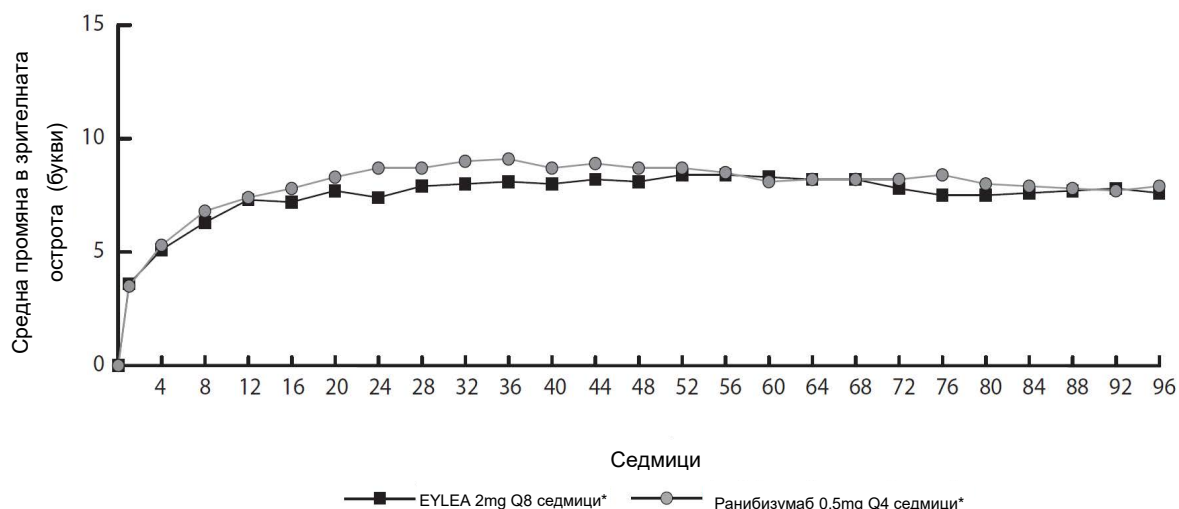
^{В)} Разликата е стойността за групата с Eylea минус стойността за групата с ранибизумаб. Положителна стойност е в полза на Eylea.

^{Г)} Доверителен интервал (ДИ), изчислен чрез нормално приближение

^{Д)} След започване на лечение с три ежемесечни дози

^{Е)} Доверителен интервал, лежащ изцяло над -10%, показва не по-малка ефикасност на Eylea спрямо ранибизумаб

Фигура 1. Средна промяна в зрителната острота от изходното ниво до седмица 96 за комбинираните данни от проучванията View1 и View2



При комбиниран анализ на данните от VIEW1 и VIEW2, Eylea показва клинично значими промени от изходното ниво в предварително дефинираната вторична крайна точка за ефикасност, измерени чрез въпросник за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)), без клинично значими разлики с ранимизумаб. Величината на тези промени е подобна на наблюдаваната в публикувани проучвания, което съответства на подобряване на зрението с 15 букви при най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

През втората година на проучванията, ефикасността като цяло се поддържа до последното оценяване в седмица 96, като 2-4% от пациентите са се нуждаели от всички инжекции на месечна база, а 1/3 от пациентите са се нуждаели най-малко от една инжекция с интервал на лечение от само един месец.

Намалението на средната площ на хороидална неоваскуларизация е видимо във всички дозови групи и в двете проучвания.

Резултатите за ефикасност във всички оценявани подгрупи (напр. възраст, пол, раса, зрителна острота на изходно ниво, вид на лезията, размер на лезията) във всяко проучване и при комбинирания анализ са в съответствие с резултатите в целите популации.

ALTAIR е 96-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване при 247 пациенти японци с нелекувана влажна ВДМ, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на Eylea след две различни корекции на интервала (2-седмична и 4-седмична) при режим на лечение и удължаване.

Всички пациенти получават месечни дози Eylea 2 mg в продължение на 3 месеца, последвано от една инжекция след допълнителен 2-месечен интервал. В седмица 16 пациентите са рандомизирани 1:1 в две групи на лечение: 1) Eylea, лечение и удължаване с 2-седмични корекции и 2) Eylea, лечение и удължаване с 4-седмични корекции. Удължаването или съкращаването на интервала на лечение е определено въз основа на зрителни и/или анатомични критерии, определени с протокол, с максимален интервал от 16 седмици за двете групи.

Първичната крайна точка за ефикасност е средната промяна в BCVA от изходното ниво до седмица 52. Вторичните крайни точки за ефикасност са процентът на пациентите, при които няма влошаване с ≥ 15 букви, и процентът на пациентите, при които има подобрение с най-малко 15 букви при BCVA от изходното ниво до седмица 52.

В седмица 52 пациентите в рамото на лечение и удължаване с 2-седмични корекции получават средно 9,0 букви от изходното ниво в сравнение с 8,4 букви за тези в групата с 4-седмични корекции [LS средна разлика в буквите (95% CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. Процентът на пациентите, при които няма влошаване с ≥ 15 букви, в двете рамена на лечение е сходен (96,7% в групата с 2-седмични корекции и 95,9% в тази с 4-седмични корекции). Процентът на пациентите, при които има подобрение с ≥ 15 букви в седмица 52, е 32,5% в групата с 2-седмични корекции и 30,9% в тази с 4-седмични корекции. Процентът на пациентите с интервала на лечение, удължен до 12 седмици или повече, е 42,3% в групата с 2-седмични корекции и 49,6% в тази с 4-седмични корекции. Освен това, в групата с 4-седмични корекции 40,7% от пациентите са с интервал, удължен до 16 седмици. При последното посещение до седмица 52 56,8% и 57,8% от пациентите съответно в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции са с планирана следваща инжекция в интервал от 12 седмици или повече.

През втората година от проучването, ефикасността в повечето случаи се запазва до последната оценка в седмица 96 включително, със средно подобрение от изходно ниво 7,6 букви за групата с 2-седмични корекции и 6,1 букви за групата с 4-седмични корекции. Процентът на пациентите, които са удължили интервала на лечение до 12 седмици или повече, е 56,9% в групата с 2-седмични корекции и 60,2% в групата с 4-седмични корекции. При последното посещение преди седмица 96 64,9% и 61,2% от пациентите в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции са съответно с планирана следваща инжекция в интервал от 12 седмици или повече. През втората година от лечението пациентите в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции получават съответно средно 3,6 и 3,7 инжекции. През 2-годишния период на лечение пациентите получават средно 10,4 инжекции.

Зрителните и системните профили на безопасност са подобни на безопасността, наблюдавана в основните проучвания VIEW1 и VIEW2.

ARIES е 104-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено, активно контролирано проучване при 269 пациенти с нелекувана влажна ВДМ, предназначено да оцени не по-малката ефикасност, както и безопасността на лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след 3 последователни месечни дози, последвани от удължаване до двумесечен интервал на лечение спрямо лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след първата година от лечението.

Проучването ARIES изследва също процента на пациентите, които се нуждаят от по-често лечение, отколкото на всеки 8 седмици, въз основа на решението на изследователя. От 269 пациенти 62 пациенти са получавали по-често прилагане поне веднъж по време на проучването. Такива пациенти останават в проучването и получават лечение според най-добрата клинична преценка на изследователя, но не по-често от всеки 4 седмици и интервалите им на лечение могат да бъдат удължени отново след това. Средният интервал на лечение след решението за по-често лечение е 6,1 седмици. BCVA на седмица 104 е по-ниска при пациенти, които се нуждаят от по-интензивно лечение поне веднъж в хода на проучването, в сравнение с пациенти, които не се нуждаят, и средната промяна в BCVA от изходното ниво до края на проучването е $+2,3 \pm 15,6$ букви. От пациентите, лекувани по-често, 85,5% поддържат зрение, т.е. загубват по-малко от 15 букви, а 19,4% получават 15 или повече букви. Профилът на безопасност на пациентите, лекувани по-често от всеки 8 седмици, е сравним с данните за безопасност в VIEW 1 и VIEW 2.

Оток на макулата вследствие на ОЦРВ

Безопасността и ефикасността на Eylea са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойномаскирани, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с оток на макулата

вследствие на ОЦРВ (COPERNICUS и GALILEO) с общо 358 пациенти лекувани и подходящи за оценка на ефикасността (217 с Eylea). Възрастта на пациентите варира от 22 до 89 години, средно 64 години. В ОЦРВ проучванията, приблизително 52% (112/217) от пациентите, рандомизирани за лечение с Eylea са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 18% (38/217) са били на възраст 75 години или по-възрастни. В двете проучвания пациентите са разпределени на случаен принцип в съотношение 3:2 в групата за инжектиране на Eylea 2 mg на всеки 4 седмици (2Q4), или в контролната група за инжекции с плацебо на всеки 4 седмици, за общо 6 приложения.

След 6 ежемесечни инжекции пациентите са получавали лечение само ако са отговаряли на предварително определени критерии за лечение, с изключение на пациентите в контролната група на проучването GALILEO, които са продължили да получават плацебо (контрола на контролата) до седмица 52. От тази времева точка, всички пациенти са били на лечение, ако са отговаряли на предварително определените критерии.

И в двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е бил процентът пациенти, които са се подобрили с поне 15 букви в BCVA на седмица 24, в сравнение с изходно ниво. Вторичната променлива за ефикасност е била промяна в зрителната острота в седмица 24 в сравнение с изходното ниво.

Разликата между терапевтичните групи е била статистически значима в полза на Eylea и в двете проучвания. Максималното подобрене на зрителната острота е достигнато на месец 3 с последващо стабилизиране на зрителната острота и CRT до месец 6. Статистически значимата разлика е поддържана до седмица 52.

Подробни резултати от анализа на двете проучвания са показани в таблица 3 и на фигура 2 по-долу.

Таблица 3: Резултати за ефикасност на седмица 24, седмица 52 и седмица 76/100 (Цялата анализирана група с LOCF^В) в проучвания COPERNICUS и GALILEO

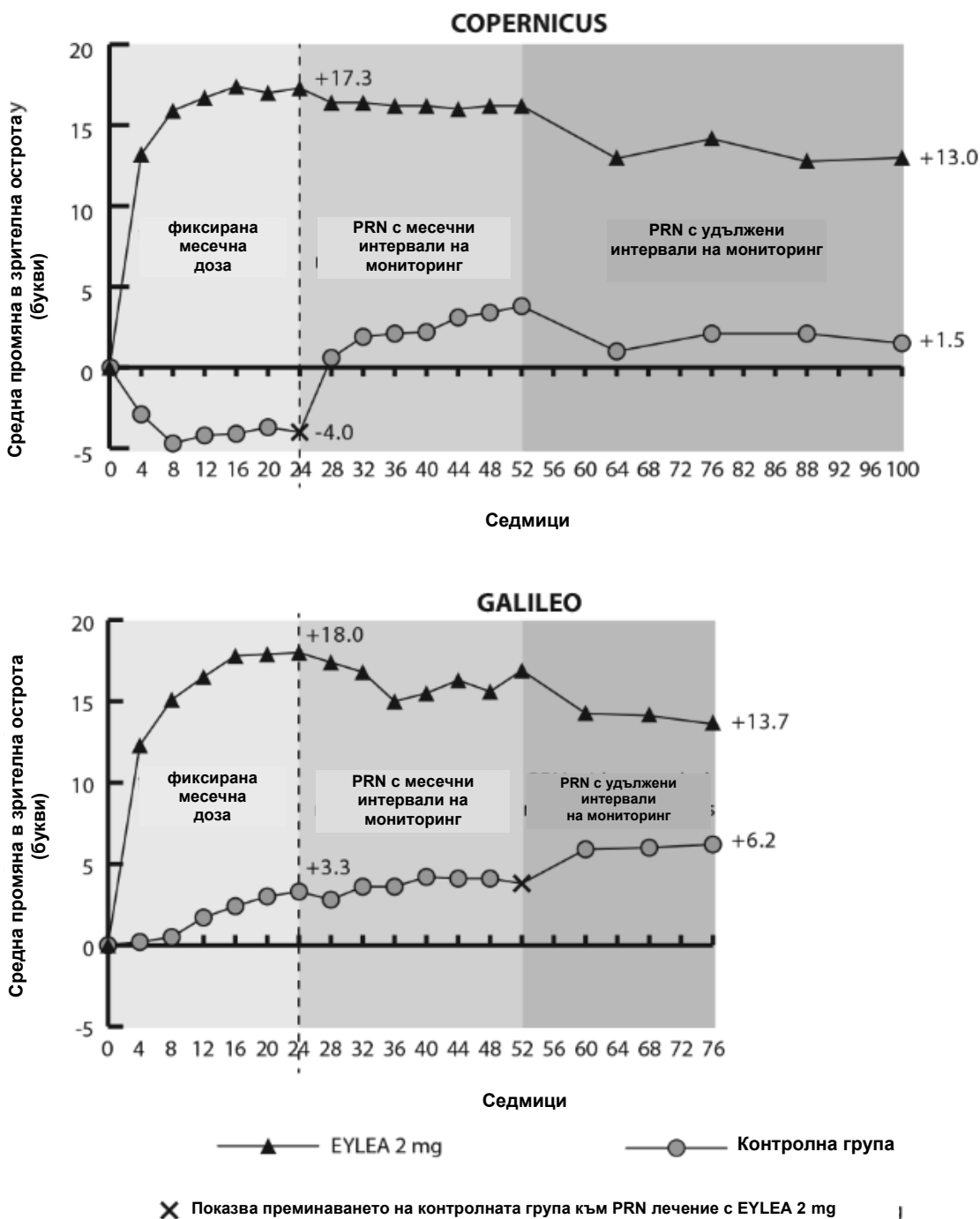
Резултати за ефикасност	COPERNICUS						GALILEO					
	24 седмици		52 седмици		100 седмици		24 седмици		52 седмици		76 седмици	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Контрола (N= 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Контрола ^Д (N= 73)	Eylea ^Е 2 mg (N= 114)	Контрола ^{Д, Е} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Контрола (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Контрола (N = 68)	Eylea ^Ж 2 mg (N = 103)	Контрола ^Ж (N = 68)
Процент пациенти с подобрене $\geq$ 15 букви от изходното ниво	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Претеглена разлика ^{А,Б, Д} (95% ДИ) p-стойност	44,8% (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1, 40,3)		38.3% (24.4, 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3, 42,6)	
					p=0,0003						p=0,0004	
Средна промяна в BCVA ^В , измерена по ETDRS ^В резултат за букви от изходното ниво (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)
Разлика в LS средна стойност ^{А,В,Г, Д} (95% ДИ) p-стойност	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1)	
					p < 0,0001						p=0,0070	

^{А)} Разликата е Eylea 2 mg Q4 седмици минус контрола

^{Б)} Разликата и доверителният интервал (ДИ) се изчисляват, като се използва тест на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), коригиран за регион (Америка спрямо останалата част от света за COPERNICUS и Европа спрямо Азия/Тихоокеански регион за GALILEO) и изходна категория по BCVA ($> 20/200$ и $\leq 20/200$)

- В) BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity) ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)
SD: Стандартно отклонение
LS: Средна на най-малките квадрати, получено от ANCOVA
- Г) LS средна разлика и доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с фактори: група на лечение, регион (Америка спрямо останалата част от света за COPERNICUS и Европа спрямо Азия/Тихоокеански регион за GALILEO) и изходна категория по BCVA ($> 20/200$ и $\leq 20/200$)
- Д) В проучването COPERNICUS пациентите в контролната група са могли да получават Eylea при възникване на нужда, с честота веднъж на всеки 4 седмици от седмица 24 до седмица 52; пациентите са имали визити на всеки 4 седмици.
- Е) В проучването COPERNICUS както пациентите от контролната група, така и пациентите на Eylea 2 mg, са получавали Eylea 2 mg при възникване на нужда с честота веднъж на всеки 4 седмици от седмица 52 до седмица 96; пациентите са имали задължителни визити на 3 месеца, но е можело да бъдат прегледани и на всеки 4 седмици, ако е необходимо.
- Ж) В проучването GALILEO както пациентите в контролната група, така и пациентите на Eylea 2 mg, са получавали Eylea 2 mg при нужда, на всеки 8 седмици от седмица 52 до седмица 68; пациентите са имали задължителни визити на всеки 8 седмици.

Фигура 2: Средна промяна от изходното ниво до седмица 76/100 в зрителната острота по групи на лечение за проучванията COPERNICUS и GALILEO (Цялата анализирана група)



В GALILEO, 86,4% (n = 89) от групата на Eylea и 79,4% (n = 54) от групата на плацебо са били с ОЦПВ перфузия на изходно ниво. В седмица 24, това са били 91,8% (n = 89) в групата на Eylea и 85,5% (n = 47) в групата на плацебо. Тези пропорции се поддържат в седмица 76, с 84,3% (n = 75) в групата на Eylea и 84,0% (n = 42) в групата на плацебо.

В COPERNICUS, 67,5% (n = 77) от групата на Eylea и 68,5% (n = 50) от групата на плацебо са били с ОЦПВ перфузия на изходно ниво. В седмица 24, това са били 87,4% (n = 90) в групата на Eylea и

58,6% (n = 34) в групата на плацебо. Тези пропорции се поддържат в седмица 100, с 76,8% (n = 76) в групата на Eylea и 78% (n = 39) в групата на плацебо. Пациентите в групата на плацебо са имали право да получават Eylea от седмица 24.

Благоприятният ефект от лечението с Eylea върху зрителната функция е подобен в изходните подгрупи от пациенти с перфузия и без перфузия. Ефектите на лечението във всички оценяеми подгрупи (напр. възраст, пол, раса, зрителна острота на изходно ниво, продължителност на ОЦРВ) във всяко от проучванията са били принципно съответстващи на резултатите в общите популации.

При анализа на обобщените данни от GALILEO и COPERNICUS Eylea показва клинично значими промени от изходното ниво за предварително определената вторична крайна точка за ефикасност. Въпросник за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Величината на тези промени е подобна на наблюдаваната в публикуваните клинични проучвания, което съответства на прибавяне на 15 букви в Най-добре контролирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Оток на макулата вследствие на ОРРВ

Безопасността и ефикасността на Eylea са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, двойномаскирано, активно-контролирано проучване при пациенти с оток на макулата вследствие на ОРРВ (VIBRANT), което включва хемиретинална оклузия на вена. Общо 181 пациенти са лекувани и са били подходящи за оценка на ефикасността (91 с Eylea). Възрастта на пациентите варира от 42 до 94 години, средно 65 години. В проучването за ОРРВ, приблизително 58% (53/91) от пациентите, рандомизирани за лечение с Eylea са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 23% (21/91) са били на възраст 75 години или по-възрастни. В проучването пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 в група на Eylea 2 mg на всеки 8 седмици след 6 начални месечни инжекции, или на лазерна фотокоагулация, приложена на изходно ниво (наречена „лазер-контролна група“). Пациентите в лазер-контролната група могат да получат допълнителна лазерна фотокоагулация (наречена „спасително лазерно лечение“), започваща в седмица 12 с минимален интервал от 12 седмици. Въз основа на предварително определени критерии, пациентите в групата с лазер могат да получат спасително лечение с Eylea 2 mg от седмица 24, прилагана на всеки 4 седмици в продължение на 3 месеца, последвано на всеки 8 седмици.

В клиничното проучване VIBRANT, първичната крайна точка за ефикасност е бил процентът пациенти, които са се подобрили с поне 15 букви в BCVA на седмица 24 в сравнение с изходното ниво като групата на Eylea превъзхожда тази на лазерния контрол.

Вторичната крайна точка за ефикасност беше промяна в зрителната острота в седмица 24 в сравнение с изходното ниво, която е била статистически значима в полза на Eylea в проучването VIBRANT. Подобрене на зрителната острота е настъпило бързо и достигнато на месец 3 с последващо поддържане на ефекта до месец 12.

В групата на лазерно лечение, 67 пациенти са получили спасително лечение с Eylea, започващо в седмица 24 (активна контрола/група на Eylea 2 mg), което води до подобрене в зрителната острота с около 5 букви от седмица 24 до седмица 52.

Подробни резултати от анализа на клиничното проучване VIBRANT са показани в таблица 4 и на фигура 3 по-долу.

Таблица 4: Резултати за ефикасност в седмица 24 и седмица 52 (Цялата анализирана популация с LOCF) в клиничното проучване VIBRANT

Резултати за ефикасност	VIBRANT			
	24 седмици		52 седмици	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Активна контрола (лазер) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{Г)}	Активна контрола (лазер/Eylea 2 mg ^{Д)} (N = 90)
Процент пациенти с подобрение $\geq$ 15 букви от изходното ниво (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Претеглена разлика ^{А,Б)} % (95% ДИ) p-стойност	26,6 (13,0, 14,1) p=0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p=0,0296	
Средна промяна в BCVA, измерена чрез ETDRSC скор за букви от изходното ниво (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Разлика в LS средна стойност ^{А,Б)} (95% ДИ) p-стойност	10,5 (7,1, 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p=0,0035 ^{Е)}	

А) Разликата е Eylea 2 mg Q4 седмици минус контрола (лазер)

Б) Разликата и 95% доверителният интервал (ДИ) се изчисляват, като се използва тест на Mantel-Haenszel, коригиран за регион (Северна Америка спрямо Япония и изходна категория по BCVA ($> 20/200$ и $\leq 20/200$))

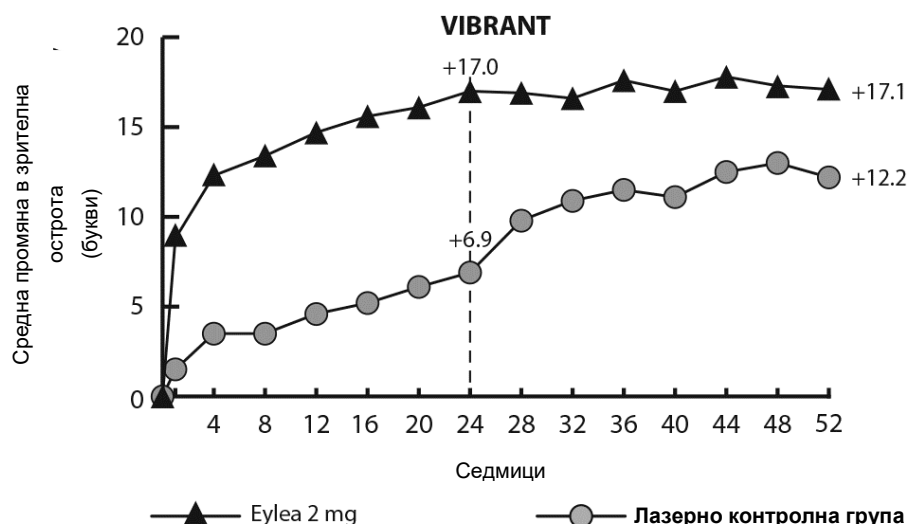
В) LS средна разлика и 95% доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с група на лечение, изходна категория по BCVA ($> 20/200$ и $\leq 20/200$) и регион (Северна Америка спрямо Япония) като дълготрайни ефекти и изходна категория по BCVA като ковариата.

Г) От седмица 24 интервала на лечение в групата на лечение с Eylea е удължен за всички пациенти от 4 седмици на 8 седмици през седмица 48.

Д) В началото на седмица 24 пациентите в групата на лечение с лазер могат да получат спасителна терапия с Eylea, ако достигнат поне един предварително определен критерий за пригодност. Общо 67 пациенти в тази група са получили спасително лечение с Eylea. Фиксираната схема на лечение с Eylea е три пъти Eylea 2 mg на всеки 4 седмици, последвано от инжекции на всеки 8 седмици.

Е) Номинална p-стойност

Фигура 3: Средна промяна в BCVA, измерена чрез скор за букви по ETDRS от изходното ниво до седмица 52 в клиничното проучване VIBRANT



На изходно ниво делът на пациентите с перфузия в групата с Eylea и групите на лечение с лазер е съответно 60% и 68%. В седмица 24 тези дялове са съответно 80% и 67%. В групата на лечение с Eylea процентът на пациенти с перфузия се запазва до седмица 52. В групата на лечение с лазер, където пациентите са били подходящи за спасително лечение с Eylea от седмица 24, делът на пациентите с перфузия се е увеличил до 78% в седмица 52.

Диабетен макулен едем

Безопасността и ефикасността на Eylea са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойно-заслепени, активно-контролирани проучвания при пациенти с ДМЕ (VIVID^{DME} и VISTA^{DME}). Общо 862 пациенти са били лекувани и оценявани за ефикасност, 576 с Eylea. Възрастта на пациентите варира от 23 до 87 години, средно 63 години. В проучванията за ДМЕ, приблизително 47% (268/576) от пациентите, рандомизирани за лечение с Eylea са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 9% (52/576) са били на възраст 75 години или по-възрастни. Повечето пациенти в двете проучвания са били с диабет тип II.

В двете проучвания пациентите са били разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1:1 в 1 от 3 схеми на дозиране:

- 1) Eylea, прилаган по 2 mg на всеки 8 седмици след 5 начални ежемесечни инжекции (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea, прилаган по 2 mg на всеки 4 седмици (Eylea 2Q4); и
- 3) лазерна фотокоагулация на макулата (активна контрола).

Като се започне в седмица 24, пациентите, отговарящи на предварително определен праг на загуба на зрението, са били подходящи за получаване на допълнително лечение: пациентите в групите на Eylea е можело да получават лечение с лазер, а пациентите в контролната група е можело да получават Eylea.

В двете проучвания основната крайна точка за ефикасност е била средната промяна от изходно ниво на BCVA в седмица 52 като двете групи Eylea 2Q8 и Eylea 2Q4 демонстрират статистическа значимост и то по-висока от тази при контролната група. Тази полза е запазена до седмица 100.

Подробни резултати от анализа на проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} са показани в таблица 5 и фигура 4 по-долу.

Таблица 5: Резултати за ефикасност на седмица 52 и седмица 100 (Цялата анализирана популация с LOCF) в проучвания VIVID^{DME} и VISTA^{DME}

Резултати за ефикасност	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 седмици			100 седмици			52 седмици			100 седмици		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Активна контрола (лазер) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Активна контрола (лазер) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Активна контрола (лазер) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Активна контрола (лазер) (N=154)
Средна промяна в BCVA, измерена по ETDRS ^Д скор за букви от изходното ниво	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Разлика в LS средна стойност ^{Б,В,Д} (97,5% ДИ)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Процент пациенти с подобрене ≥ 15 букви от изходното ниво	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Коригирана разлика ^{Г, В, Д} (97,5% ДИ)	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)	

- ^А След започване на лечение с 5 ежемесечни инжекции
- ^Б LS средна стойност и доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с BCVA определяне на изходно ниво като ковариата и фактор за група на лечение. Освен това за VIVID^{DME} като фактор е включен регионът (Европа/Австралия спрямо Япония), а за VISTA^{DME} като фактор е включена анамнеза за МИ и/или CVA
- ^В Разликата е групата с Eylea минус групата с активната контрола (лазер)
- ^Г Разликата с доверителен интервал (ДИ) и статистически тест се изчисляват, като се използва схема на Mantel-Haenszel, коригирана за регион (Европа/Австралия спрямо Япония) за VIVID^{DME} и анамнеза за МИ и/или CVA за VISTA^{DME}
- ^Д BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity)

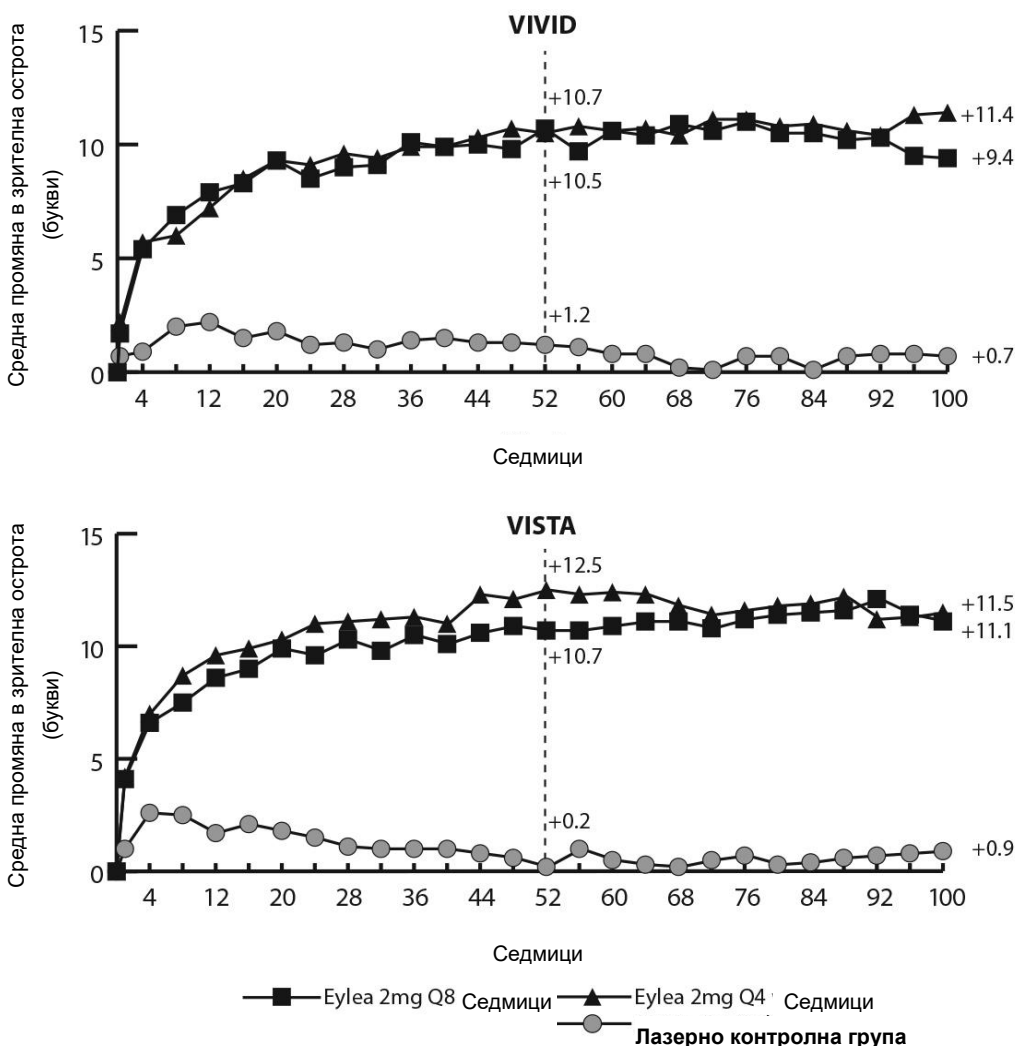
ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)

LS: Средна стойност по метода на най-малките квадрати, получено от ANCOVA

ДИ: Доверителен интервал

Фигура 4: Средна промяна в BCVA, измерена чрез скор за букви по ETDRS от изходно ниво до седмица 100 в проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME}



Ефектите от лечението в оценяемите подгрупи (напр. възраст, пол, раса, HbA1c на изходно ниво, зрителна острота на изходно ниво, предходна анти-VEGF терапия) във всяко проучване и в комбинирания анализ като цяло са били в съответствие с резултатите в общите популации.

В проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} съответно 36 (9%) и 197 (43%) пациенти са получавали предходна анти-VEGF терапия, с 3-месечен или по-дълъг период на очистване. Ефектите от лечението в подгрупата пациенти, които са лекувани с инхибитор на VEGF, са били подобни на наблюдаваните при пациенти, нелекувани с инхибитор на VEGF.

Пациентите с билатерално заболяване са били подходящи за анти-VEGF лечение на другото око, ако това е било оценено като необходимо от лекаря. В проучването VISTA^{DME} 217 (70,7%) от пациентите на Eylea са получавали двустранни инжекции Eylea до седмица 100; в проучването VIVID^{DME} 97 (35,8%) от пациентите на Eylea са получавали различно анти-VEGF лечение в другото око.

Независимо сравнително проучване (DRCR.net Protocol T) е използвало гъвкава схема на дозиране, базирана на строги ОСТ и зрителни критерии за повторно лечение. В групата на лечение с афлиберцепт ($n = 224$) на седмица 52, този режим на лечение е дал резултат при пациенти, получаващи средно 9,2 инжекции, което е подобно на приложения брой дози в групата Eylea 2Q8 в VIVID^{DME} и VISTA^{DME}, докато общата ефикасност в групата на лечение с афлиберцепт в Protocol T е сравнима с групата Eylea 2Q8 в VIVID^{DME} и VISTA^{DME}. В Protocol T е наблюдавано средно подобрене от 13,3 букви като 42% от пациентите подобряват зрението си с най-малко 15 букви спрямо изходното ниво. Резултатите, свързани с безопасността, показват, че общата честота на нежелани събития както свързани, така и несвързани с очите (включително АТС) са сравними между всички групи на лечение във всяко от проучванията и между проучванията.

VIOLET, 100-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено, активно контролирано проучване при пациенти с ДМЕ, сравнява три различни схеми на прилагане на Eylea 2 mg за лечение на ДМЕ след най-малко една година лечение с фиксирани интервали, като лечението е започнато с 5 последователни месечни дози, последвани от прилагане на всеки 2 месеца. Проучването оценява не по-малката ефикасност на Eylea 2 mg, прилаган по режима лечение и продължаване на схемата на прилагане (2T&E, при което интервалите между инжекциите са поддържани на минимум 8 седмици и са удължавани постепенно въз основа на клиничните и анатомичните резултати) и Eylea 2 mg, прилаган според нуждите (2PRN, при което пациентите са наблюдавани на всеки 4 седмици и инжектирани при необходимост въз основа на клиничните и анатомичните резултати), в сравнение с Eylea 2 mg, прилаган на всеки 8 седмици (2Q8) през втората и третата година от лечението.

Първичната крайна точка за ефикасност (промяна в BCVA от изходно ниво до седмица 52) е била $0,5 \pm 6,7$ букви в 2T&E групата и $1,7 \pm 6,8$ букви в 2PRN групата в сравнение с $0,4 \pm 6,7$ букви в 2Q8 групата, като се постига статистически не по-малката ефикасност ($p < 0,0001$ за двете сравнения; граница на не по-малката ефикасност 4 букви). Промените в BCVA от изходно ниво до седмица 100 са били консистентни с резултатите на седмица 52: $-0,1 \pm 9,1$ букви в 2T&E групата и $1,8 \pm 9,0$ букви в 2PRN групата в сравнение с $0,1 \pm 7,2$ букви в 2Q8 групата. Средният брой инжекции за 100 седмици са били съответно 12,3, 10,0 и 11,5 за 2Q8fix, 2T&E и 2PRN.

Зрителните и системните профили на безопасност във всички 3 групи на лечение са подобни на тези, наблюдавани в основните проучвания VIVID and VISTA.

В 2T&E групата, увеличаването и намаляването на интервалите между инжекциите са били по преценка на изследователя; в проучването са препоръчвани увеличения от 2 седмици.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Безопасността и ефикасността на Eylea са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойно-маскирано, плацебо-контролирано проучване при нелекувани преди това пациенти от азиатски произход с миопична ХНВ. Общо 121 пациенти са лекувани и са оценяеми за ефикасност (90 с Eylea). Възрастта на пациентите варира между 27 и 83 години, средно 58 години. В проучването за миопична ХНВ, приблизително 36% (33/91) от пациентите, рандомизирани за лечение с Eylea са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 10% (9/91) са били на възраст 75 години или по-възрастни.

Пациентите са разпределени на случаен принцип в съотношение 3:1 да получават или 2 mg Eylea интравитреално, или инжекции с плацебо, прилагани веднъж в началото на проучването, с допълнителни инжекции, прилагани ежемесечно в случай на персистиране или рецидив на заболяването, до седмица 24, когато е оценена първичната крайна точка. На седмица 24

пациентите, рандомизирани първоначално на плацебо, са били подходящи да получат първата доза Eylea. След това, пациентите и в двете групи са продължили да бъдат подходящи да получават допълнителни инжекции в случай на персистиране или рецидив на заболяването.

Разликата между групите за лечение е статистически значима в полза на Eylea за първичната крайна точка (промяна в BCVA) и потвърдителна вторична крайна точка за ефикасност (процентът пациенти, които са се подобрили с 15 букви в BCVA) на седмица 24, в сравнение с изходното ниво. Разликите за двете крайни точки са се запазили до седмица 48.

Подробни резултати от анализа на проучването MYRROR са показани в Таблица 6 и Фигура 5 по-долу.

Таблица 6: Резултати по отношение на ефикасността на седмица 24 (първичен анализ) и седмица 48 в проучването MYRROR (Пълен набор за анализ с LOCF^{А)})

Резултати по отношение на ефикасността	MYRROR			
	24 седмици		48 седмици	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Плацебо (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Плацебо/ Eylea 2 mg (N = 31)
Средна промяна в BCVA ^{Б)} , оценката на буквите измерена чрез ETDRS от изходно ниво (SD) ^{Б)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Разлика в средна стойност на LS ^{В,Г,Д)} (95% ДИ)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Процент пациенти с подобрение $\geq$ 15 букви от изходно ниво	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Претеглена разлика ^{Г,Е)} (95% ДИ)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

^{А)} LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)

^{Б)} BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: Стандартно отклонение

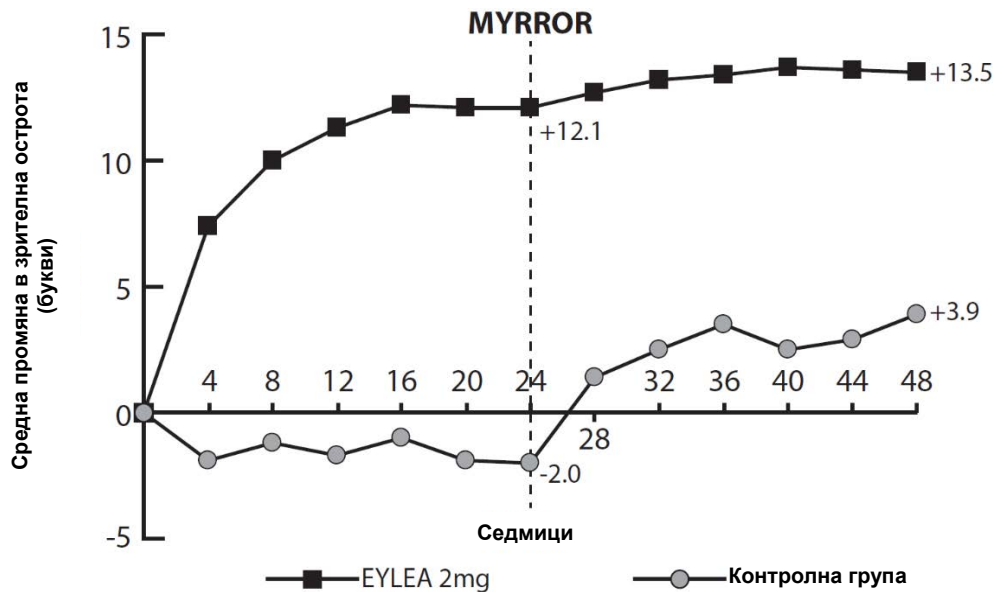
^{В)} Средна LS: Средна на най-малките квадрати, получено от модел ANCOVA

^{Г)} ДИ: Доверителен интервал

^{Д)} LS средна разлика и 95% ДИ на базата на модел ANCOVA с група на лечение и държава (обозначения за държава) като фиксирани ефекти, и BCVA на изходно ниво, като коварианта.

^{Е)} Разликата и 95% ДИ се изчисляват, като се използва тест на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), коригиран за държава (обозначения за държава)

Фигура 5: Средна промяна от изходно ниво до Седмица 48 в зрителната острота по група на лечение в проучването MYRROR (Пълен набор за анализ, LOCF)



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Eylea във всички подгрупи на педиатричната популация при влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и популации с миопична ХНВ (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Eylea се прилага директно в стъкловидното тяло, за да осъществи локални ефекти в окото.

Абсорбция/Разпределение

Афлиберцепт се абсорбира бавно от окото в системното кръвообръщание след интравитреално приложение и се наблюдава в системната циркулация предимно като неактивен стабилен комплекс с VEGF; обаче само свободният афлиберцепт има способността да се свързва с ендогенния VEGF.

В едно фармакокинетично подпроучване при 6 пациенти с неоваскуларна влажна ВДМ с често вземане на проби, максималните плазмени концентрации на свободен афлиберцепт (системна C_{max}) са ниски, със средна стойност приблизително 0,02 микрограма/ml (диапазон от 0 до 0,054) в рамките на 1 до 3 дни след интравитреално инжектиране на 2 mg и са неоткриваеми две седмици след получаване на дозата при почти всички пациенти. Афлиберцепт не кумулира в плазмата при интравитреално приложение през 4 седмици.

Средната максимална плазмена концентрация на свободен афлиберцепт е приблизително 50 до 500 пъти под концентрацията на афлиберцепт, необходима за инхибиране на биологичната активност на системния VEGF с 50% в животински модели. При тях са наблюдавани промени на кръвното налягане след като нивата на свободен афлиберцепт в кръвообръщението са достигнали приблизително 10 микрограма/ml с връщане до изходното ниво след падане на нивата до под

приблизително 1 микрограм/ml. Изчислено е, че след интравитреално приложение на 2 mg при пациенти, средната максимална плазмена концентрация на свободен афлиберцепт е повече от 100 пъти по-ниска от концентрацията на афлиберцепт, необходима за полу-максимално свързване на системните VEGF (2,91 микрограма/ml) при проучване със здрави доброволци. Следователно са малко вероятни системни фармакодинамични ефекти като промени в кръвното налягане.

Във фармакокинетични подпроучвания при пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ или миопична ХНВ средна C_{max} на свободен афлиберцепт в плазмата са били сходни, със стойности в диапазона от 0,03 до 0,05 микрограма/ml и индивидуални стойности, които не надвишават 0,14 микрограма/ml. След това, плазмените концентрации на свободен афлиберцепт спадат до стойности под или близки до долната граница на количествено определяне обикновено в рамките на една седмица: неоткриваеми концентрации се достигат преди следващото приложение след 4 седмици при всички пациенти.

Елиминиране

Тъй като Eylea е терапевтично средство на основата на протеин, не са провеждани проучвания за метаболизма му.

Свободният афлиберцепт се свързва с VEGF, като образува стабилен инертен комплекс. Както при другите протеини с голяма молекула, се очаква и свободният, и свързаният афлиберцепт да се елиминират чрез протеолитичен катаболизъм.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания с Eylea при пациенти с бъбречно увреждане.

Фармакокинетичният анализ на пациентите в проучването VIEW2, 40% от които са имали бъбречно увреждане (24% леко, 15% умерено и 1% тежко), показва липса на разлики по отношение на плазмените концентрации на активното лекарство след интравитреално приложение през 4 или 8 седмици.

Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с ОЦРВ в проучването GALILEO, при пациенти с ДМЕ в проучването VIVID^{DME} и при пациенти с миопична ХНВ в проучването MYRROR.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за токсичност при многократно прилагане ефекти са наблюдавани само при системни експозиции, за които се счита, че значително надвишават максималната експозиция при хора след интравитреално приложение в предвидената клинична доза, което показва малко значение за клиничната употреба.

Ерозии и улцерации на респираторния епител в назалните ходове на маймуни, лекувани с афлиберцепт интравитреално, са наблюдавани при системни експозиции, надвишаващи максималната експозиция при хора. Системната експозиция въз основа на C_{max} и AUC за свободен афлиберцепт е съответно около 200 и 700 пъти по-висока в сравнение със съответните стойности, наблюдавани при хора след интравитреално приложение на доза от 2 mg. При нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) от 0,5 mg/око при маймуни системната експозиция е съответно 42 и 56 пъти по-висока въз основа на C_{max} и AUC.

Не са провеждани проучвания за мутагенен или карциногенен потенциал на афлиберцепт.

Наблюдаван е ефект на афлиберцепт върху вътрематочното развитие в проучвания на ембрио-феталното развитие при бременни зайци с интравенозно (3 до 60 mg/kg), както и подкожно (0,1 до 1 mg/kg) приложение. NOAEL при майките е при доза от 3 mg/kg или съответно 1 mg/kg. NOAEL по отношение на токсичност за развитието не е определено. При доза 0,1 mg/kg, системните експозиции въз основа на $C_{\max}$ и кумулативна AUC за свободен афлиберцепт са съответно около 17 и 10 пъти по-високи в сравнение със съответните стойности, наблюдавани при хора след интравитреално приложение на доза 2 mg.

Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски животни са оценявани като част от 6-месечно проучване при маймуни с интравенозно приложение на афлиберцепт в дози от 3 до 30 mg/kg. При всички дозови нива са наблюдавани липса на менструация или нередовни менструални цикли, свързани с промени в нивата на женските полови хормони, и промени в морфологията и подвижността на сперматозоидите. Въз основа на $C_{\max}$ и AUC за свободен афлиберцепт, наблюдавани при интравенозно приложение на доза 3 mg/kg, системните експозиции са съответно около 4 900 пъти и 1 500 пъти по-високи от експозицията, наблюдавана при хора след интравитреално приложение на доза 2 mg. Всички промени са били обратими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 20 (Е 432)
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (за корекция на рН)
Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат (за корекция на рН)
Натриев хлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотвореният флакон може да се съхранява извън хладилник под 25 °C до 24 часа. След отваряне на флакона да се работи в асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Разтвор във флакон (стъкло тип I), със запушалка (еластомерна гума) и 18 G филтърна игла. Всеки флакон съдържа използваем обем от най-малко 0,1 ml. Опаковка от 1 флакон + 1 филтърна игла.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконът е само за еднократна употреба в едно око.

Флаконът съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml). Излишното количество трябва да се отстрани преди приложение.

Преди приложение, разтворът трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна в цвета или всякаква промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива, лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

Филтърна игла:

Игла BD Blunt Filter (Fill), не е за инжектиране в кожата.

Не автоклавирайте иглата BD Blunt Filter (Fill).

Филтърната игла е апиrogenна. Не я използвайте, ако индивидуалната опаковка е повредена.

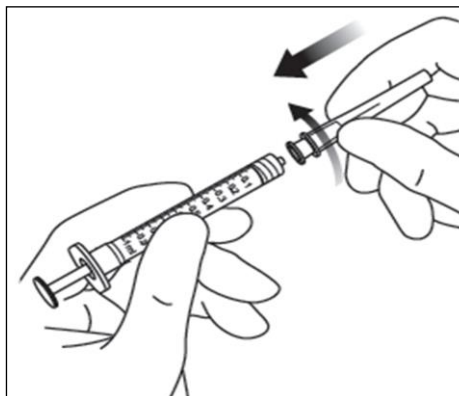
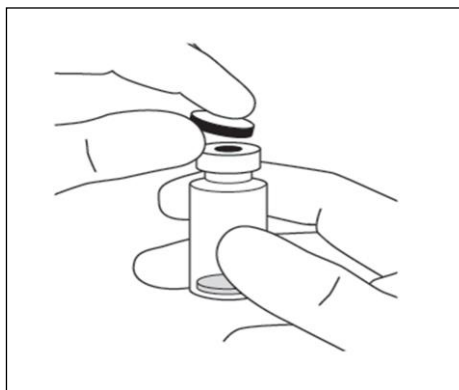
Изхвърлете използваната игла BD Blunt Filter (Fill) в одобрен колектор за остри предмети.

Внимание: Повторното използване на филтърната игла може да доведе до инфекция или друго заболяване/нараняване.

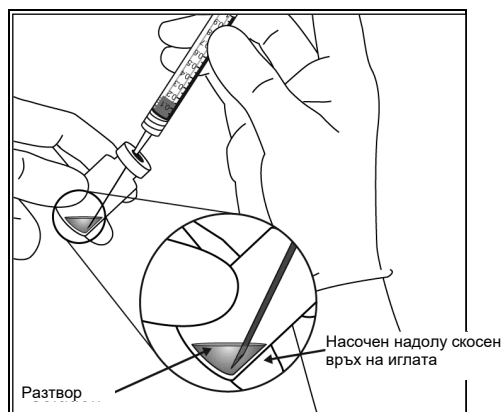
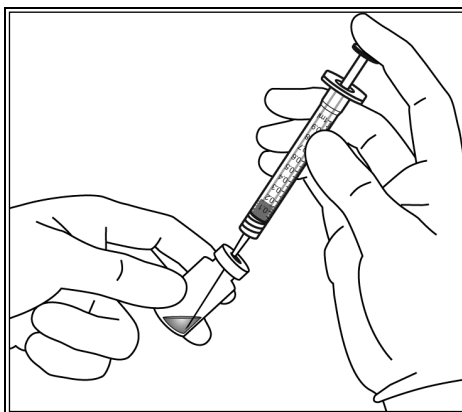
За интравитреално инжектиране трябва да се използва 30 G x 12 mm инжекционна игла.

Указания за употреба на флакона:

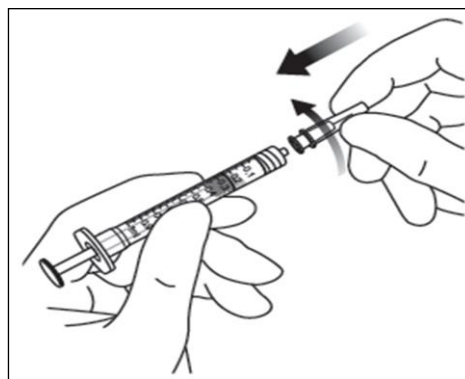
1. Отстранете пластмасовата капачка и дезинфекцирайте външната част на гумената запушалка на флакона.
2. Закрепете 5-микронната филтърна игла 18 G, предоставена в картонената опаковка, към стерилна спринцовка луер-лок с обем 1 ml.



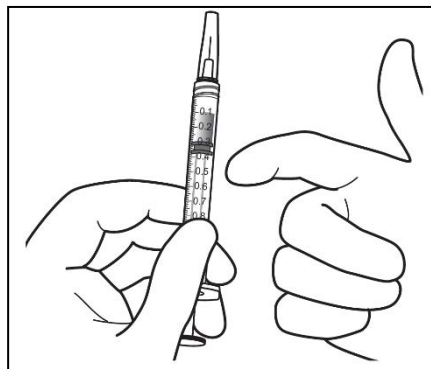
3. Въведете филтърната игла в центъра на запушалката на флакона, докато иглата влезе изцяло във флакона и върхът докосне дъното или долния ръб на флакона.
4. Като използвате асептична техника, изтеглете цялото съдържание на флакона с Eulea в спринцовката, държейки флакона в изправено положение, леко наклонен с цел улесняване на пълното изтегляне. За възпрепятстване навлизането на въздух скосеният връх на филтърната игла трябва да е потопен в течността. Продължавайте да наклонявате флакона по време на изтеглянето, като държите края на филтърната игла, потопен в течността.



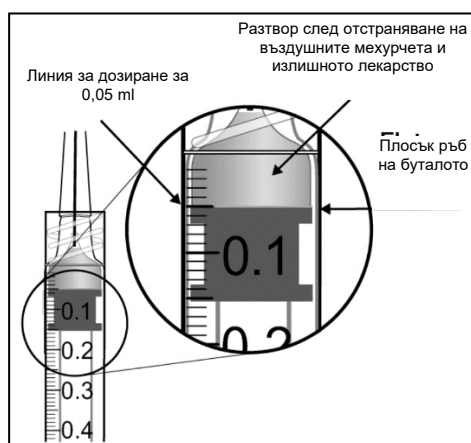
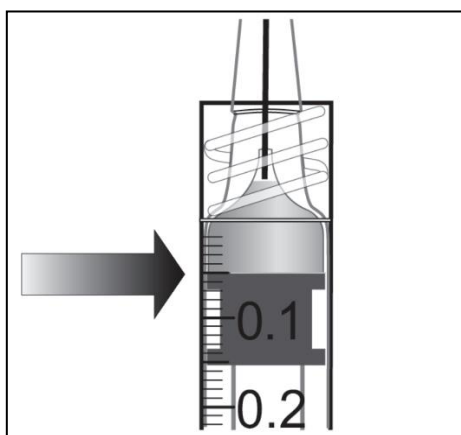
5. Когато изпразвате флакона, уверете се, че буталото е изтеглено достатъчно назад, за да изпразните напълно филтърната игла.
6. Отстранете филтърната игла и я изхвърлете по правилен начин.
Забележка: Филтърната игла не трябва да се използва за интравитреално инжектиране.
7. Използвайки асептична техника, завийте плътно инжекционната игла с размер 30 G x 12 mm към луер-лок върха на спринцовката.



8. Като държите спринцовката с насочена нагоре игла, я проверете за наличие на мехурчета. Ако има мехурчета, внимателно потупайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част.



9. Отстранете всички мехурчета и изтласкайте излишния лекарствен продукт, като бавно натискате буталото, така че плоският ръб на буталото да се подравни с делението, обозначаващо 0,05 ml на спринцовката.



10. Флаконът е само за еднократна употреба. Многократно прилагане на дози от един флакон може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/797/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2012 г.

Дата на последно подновяване: 13 юли 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 114,3 mg афлиберцепт (aflibercept)*.

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 30,1 mg афлиберцепт в 0,263 ml разтвор. Това осигурява използваемо количество за доставяне на единична доза 0,07 ml, съдържащи 8 mg афлиберцепт.

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 21 mg афлиберцепт в 0,184 ml разтвор. Това осигурява използваемо количество за доставяне на единична доза 0,07 ml, съдържащи 8 mg афлиберцепт.

* Афлиберцепт е фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за човешки съдов ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF), свързани с Fc-частта на човешки IgG1, и произведен в K1 клетки от яйчник на китайски хамстер (Chinese hamster ovary, CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт изотоничен разтвор, pH 5,8.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Eylea е показан при възрастни за лечение на

- неоваскуларна (влажна) възрастообусловена дегенерация на макулата (нВДМ) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на диабетен макулен едем (ДМЕ) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Eylea трябва да се прилага само от лекар специалист с опит в приложението на интравитреални инжекции.

Дозировка

Препоръчителната доза е 8 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,07 ml разтвор. Дозировката е еднаква за показанията нВДМ и ДМЕ. Дозата от 8 mg изисква употреба на Eylea 114,3 mg/ml.

Лечението с Eylea започва с 1 инжекция месечно за 3 последователни дози. След това интервалите между инжекциите може да бъдат удължени до 4 месеца въз основа на преценката на лекаря за зрителните и/или анатомичните резултати. Впоследствие интервалите между приложенията може допълнително да бъдат удължени до 5 месеца, както при схема на лечение с удължаване на интервала на прилагане, докато се поддържат стабилни зрителните и/или анатомичните резултати (вж. точка 5.1).

Ако зрителните и/или анатомичните резултати се влошат, интервалът между приложенията трябва съответно да бъде намален според преценката на лекаря. Най-краткият интервал между 2 инжекции е 2 месеца във фазата на поддържащо лечение.

Месечни дози от 8 mg Eylea не са проучвани за повече от 3 последователни дози.

Честотата на посещенията за мониториране трябва да бъде въз основа на състоянието на пациента и според преценката на лекаря. За случаите, при които лечението трябва да се преустанови, вижте точка 4.4.

Специални популации

Бъбречно или чернодробно увреждане

Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Наличните данни не предполагат нужда от корекция на дозата на Eylea при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Наличните данни не предполагат нужда от корекция на дозата на Eylea при тези пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eylea 114,3 mg/ml при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Няма съответна употреба на Eylea 114,3 mg/ml в педиатричната популация за показанията нВДМ и ДМЕ.

Начин на приложение

Eylea е само за интравитреално инжектиране.

Интравитреалните инжекции трябва да се извършват съгласно медицинските стандарти и приложимите ръководства от лекар специалист с опит в приложението на интравитреални инжекции. По принцип трябва да се осигури адекватна анестезия и асептика, включително локално широкоспектърно микробицидно средство (напр. повидон йод, нанесен върху кожата около очите, клепачите и очната повърхност). Препоръчват се хирургична дезинфекция на ръцете, стерилни ръкавици, стерилна покривка и стерилен спекулум за клепачи (или еквивалент).

Инжекционната игла трябва да се въведе 3,5 до 4,0 mm зад лимба в стъкловидното тяло, като се избягва хоризонталния меридиан и се насочва към центъра на очната ябълка. Тогава се въвежда

инжекционният обем от 0,07 ml. При последващите инжекции инжекционното място на склерата трябва да се сменя.

Непосредствено след интравитреално инжектиране пациентите трябва да се следят за повишаване на вътреочното налягане. Подходящото проследяване може да включва проверяване на перфузията на оптичния диск или тонометрия. Трябва да има на разположение стерилно оборудване за парацентеза при необходимост.

След интравитреално инжектиране пациентите трябва да се инструктират да съобщават незабавно за всякакви симптоми, насочващи към ендофталмит (напр. болка в окото, зачервяване на окото, фотофобия, замъглено зрение).

Всеки флакон или предварително напълнена спринцовка трябва да се използва за лечение само на едно око.

След инжектиране изхвърлете неизползвания продукт или отпадъчните материали от него в съответствие с местните изисквания.

За работа с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Очна или околоочна инфекция.
- Активно тежко вътреочно възпаление.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с интравитреалната инжекция

Интравитреалните инжекции, включително тези с Eylea, се свързват с ендофталмит, вътреочно възпаление, отлепване на ретината, разкъсване на ретината и травматична катаракта (вж. точка 4.8). При приложение на Eylea винаги трябва да се използват подходящи асептични техники на инжектиране. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всякакви симптоми, насочващи към ендофталмит или някое от посочените по-горе събития, и да бъдат лекувани по подходящ начин.

Повишено вътреочно налягане

Преходни повишения на вътреочното налягане са наблюдавани в рамките на 60 минути след интравитреално инжектиране, включително с Eylea (вж. точка 4.8). По тази причина, както вътреочното налягане, така и перфузията на оптичния диск трябва да се проследяват и да се лекуват по подходящ начин. Специални предпазни мерки са необходими при пациенти с недобре контролирана глаукома (да не се инжектира Eylea, докато вътреочното налягане е ≥ 30 mmHg).

Имуногенност

Тъй като е терапевтичен протеин, при афлиберцепт съществува вероятност за имуногенност (вж. точка 5.1). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви признаци или симптоми на вътреочно възпаление, напр. болка, фотофобия или зачервяване, което може да е клиничен признак, обясним със свръхчувствителност.

Системни ефекти

Системни нежелани събития, включително извъночни кръвоизливи и артериални тромбоемболични събития, са съобщавани след интравитреално инжектиране на инхибитори на VEGF и има теоретичен риск, че те може да са свързани с инхибирането на VEGF (вж. точка 4.8). Има ограничени данни за безопасност при лечение на пациенти с нВДМ и ДМЕ с анамнеза за инсулт, преходни исхемични атаки или инфаркт на миокарда в рамките на последните 6 месеца. Такива пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание.

Билатерално лечение

Безопасността и ефикасността на билатералното лечение с Eylea 114,3 mg/ml във всяко око не са проучвани (вж. точка 5.1). Ако билатералното лечение се извърши едновременно, това може да доведе до повишена системна експозиция, което може да повиши риска от системни нежелани събития.

Съпътстваща употреба с други анти-VEGF

Има ограничени данни за съпътстващата употреба на Eylea с други анти-VEGF лекарствени продукти (за системно или очно приложение).

Преустановяване на лечението

Лечението трябва да бъде преустановено в случай на:

- намаляване на най-добре коригираната зрителна острота (best corrected visual acuity, BCVA) с ≥ 30 букви в сравнение с последната оценка на зрителната острота
- регматогенно отлепване на ретината или стадий 3 или 4 макулни дупки
- разкъсване на ретината
- субретинална хеморагия, включваща центъра на фовеята, или, ако размерът на кръвоизлива е $\geq 50\%$ от общия размер на лезията
- извършена или планирана вътреочна хирургична интервенция в рамките на предходните или следващите 28 дни.

Разкъсване на пигментния епител на ретината

Рисковите фактори, свързани с развитието на разкъсване на пигментния епител на ретината след анти-VEGF терапия за нВДМ, включват обширно и/или високо отлепване на пигментния епител на ретината. При започване на терапия с афлиберцепт е необходимо повишено внимание при пациенти с тези рискови фактори за разкъсване на пигментния епител на ретината.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 4 месеца след последната интравитреална инжекция Eylea 114,3 mg/ml (вж. точка 4.6).

Популации с ограничени данни

Има ограничен опит с лечението с Eylea при пациенти с диабет с HbA1c над 12% или пролиферативна диабетна ретинопатия.

Eylea не е проучван при пациенти с активни системни инфекции или при пациенти със съпътстващи очни нарушения като отлепване на ретината или макулна дупка. Освен това няма опит с лечение с Eylea при пациенти с диабет с неконтролирана хипертония. Тази липса на информация трябва да се има предвид от лекаря при лечение на такива пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 4 месеца след последната интравитреална инжекция Eylea 114,3 mg/ml.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на афлиберцепт при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмене

Въз основа на много ограничени данни при хора, афлиберцепт може да се екскретира в кърмата в ниска степен. Афлиберцепт е голяма протеинова молекула и количеството на лекарството, абсорбирано при кърмачето, се очаква да бъде минимално. Ефектите на афлиберцепт върху кърменото новородено/кърмачето не са известни.

Като предпазна мярка, не се препоръчва кърмене по време на употребата на Eylea 114,3 mg/ml.

Фертилитет

Няма данни за фертилитета при хора. Резултатите от проучванията при животни с висока системна експозиция показват, че афлиберцепт може да увреди фертилитета при мъжки и женски животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Инжектирането с Eylea повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, поради възможно временно зрително смущение, свързано или с инжекцията, или с очния преглед. Пациентите не трябва да шофират или да работят с машини, докато зрителната им функция не се възстанови в достатъчна степен.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Сериозните нежелани реакции са катаракта (8,2%), ретинална хеморагия (3,6%), повишено вътреочно налягане (2,8%), кръвоизлив в стъкловидното тяло (1,2%), субкапсуларна катаракта (0,9%), нуклеарна катаракта (0,6%), отлепване на ретината (0,6%) и разкъсване на ретината (0,5%).

Най-често наблюдаваните нежелани реакции при пациентите, лекувани с Eylea 114,3 mg/ml, са катаракта (8,2%), намалена зрителна острота (4,4%), мътнини в стъкловидното тяло (4,0%), конюнктивална хеморагия (3,8%), отлепване на стъкловидното тяло (3,7%), ретинална хеморагия (3,6%), повишено вътреочно налягане (2,8%) и болка в окото (2,0%).

Профилът на безопасност, наблюдаван в 3-те клинични проучвания е сходен при пациентите, лекувани с Eylea 114,3 mg/ml (N=1 217) и Eylea 40 mg/ml, (N=556), и при пациентите с нВДМ и ДМЕ.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Популацията за безопасност в 3-те клинични проучвания фаза II/III (CANDELA, PULSAR, RHOTON) се състои от общо 1 217 пациенти, лекувани с Eylea 114,3 mg/ml.

Данните за безопасност, описани по-долу, включват всички нежелани реакции с приемлива вероятност за причинно-следствена връзка с процедурата на инжектиране или лекарствения продукт.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и честота с използване на следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Всички свързани с лечението нежелани реакции, съобщавани при пациенти с нВДМ или ДМЕ, лекувани с Eylea 114,3 mg/ml в проучванията фаза II/III

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствител ност*		
Нарушения на очите	Катаракта, Повишено вътреочно налягане, Мътнини в стъкловидното тяло, Отлепване на стъкловидното тяло, Кървоизлив в стъкловидното тяло, Ретинална хеморагия, Намалена зрителна острота, Болка в окото, Конюнктивална хеморагия, Точковиден кератит Корнеална абразия	Отлепване на ретината, Разкъсване на ретината, Разкъсване на пигментния епител на ретината, Отлепване на пигментния епител на ретината, Увеит, Ирит, Иридоциклит, Витреит, Кортикална катаракта, Нуклеарна катаракта, Субкапсуларна катаракта, Корнеална ерозия, Замъглено зрение, Болка на мястото на инжектиране, Усещане за чуждо тяло в очите, Повишена лакримация, Хеморагия на мястото на инжектиране, Конюнктивална хиперемия Оток на клепача, Очна хиперемия, Дразнене на мястото на инжектиране	Оток на роговицата, Помътняване на лещата, Дегенерация на ретината, Дразнене на клепача

* Съобщенията за свръхчувствителност включват обрив, сърбеж, уртикария.

Следните нежелани реакции към Eylea 40 mg/ml се считат за очаквани и при Eylea 114,3 mg/ml, но не са съобщени в клиничните проучвания с Eylea 114,3 mg/ml: необичайно усещане в окото, дефект на епитела на роговицата, тиндал в предната камера, ендокталмит, слепота, травматична катаракта, хипопион, тежки анафилактични/анафилактоидни реакции.

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с класа лекарства

Артериалните тромбоемболични събития (АТЕ) са нежелани реакции, които са потенциално свързани със системно инхибиране на VEGF. Съществува теоретичен риск от АТЕ, включително инсулт и инфаркт на миокарда, след интравитреално приложение на инхибитори на VEGF. Нисък

процент на заболяемост от АТС е наблюдаван в клиничните проучвания с афлиберцепт при пациенти с нВДМ и ДМЕ. Сред показанията не е наблюдавана съществена разлика между групите, лекувани с Eylea 114,3 mg/ml и сравнителните групи, лекувани с Eylea 40 mg/ml.

Съобщаване на подозиран нежелани реакции

Съобщаването на подозиран нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Предозирането с по-голям обем на инжектиране може да повиши вътреочното налягане. По тази причина в случай на предозиране трябва да се следи вътреочното налягане и да се започне подходящо лечение, ако се счете за необходимо от лекуващия лекар (вж. точки 4.4 и 6.6).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, антинеоваскуларизиращи средства, АТС код: S01LA05

Афлиберцепт е рекомбинантен фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за VEGF, свързани с Fc-частта на човешки IgG1.

Афлиберцепт е произведен в K1 клетки от яйчник на китайски хамстер (Chinese hamster ovary, CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Механизъм на действие

Съдовият ендотелен растежен фактор-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) и плацентният растежен фактор (placental growth factor, PlGF) са членове на семейството на VEGF ангиогенните фактори, които могат да действат като мощни митогенни, хемотаксични и влияещи върху съдовия пермеабилитет фактори за ендотелните клетки. VEGF действа чрез две рецепторни тирозин кинази, VEGFR-1 и VEGFR-2, на повърхността на ендотелните клетки. PlGF се свързва само с VEGFR-1, който се намира също и по повърхността на левкоцитите. Прекомерното активиране на тези рецептори от VEGF-A може да доведе до патологична неоваскуларизация и прекомерна съдова пропускливост. PlGF може да действа самостоятелно, за да активира VEGFR-1 и да стимулира възпалителна реакция в ретината, и е известно, че повишава честотата на патологичните състояния като нВДМ, диабетна ретинопатия (ДР), ДМЕ и оклузия на ретинална вена (ОРВ).

Фармакодинамични ефекти

Афлиберцепт действа като разтворим рецептор "примамка", който се свързва с VEGF-A и PlGF с по-висок афинитет, отколкото естествените им рецептори, като по този начин може да инхибира свързването и активирането на тези сходни VEGF рецептори.

При проучвания при животни афлиберцепт може да предотврати патологична неоваскуларизация и съдово изтичане при редица различни модели на очно заболяване.

нВДМ

нВДМ се характеризира с патологична хороидална неоваскуларизация (ХНВ (choroidal neovascularisation, CNV)). Изтичането на кръв и течност от ХНВ може да причини оток на ретината и/или суб-/интратретинална хеморагия, водеща до загуба на зрителна острота.

Фармакодинамичните ефекти на афлиберцепт 114,3 mg/ml, прилаган на всеки 12 седмици (8Q12) и на всеки 16 седмици (8Q16), са описани в сравнение с афлиберцепт 40 mg/ml, прилаган на всеки 8 седмици (2Q8) за показанието нВДМ. Тези ефекти са посочени като промяна в размера на ХНВ от изходно ниво до седмица 12, промяна в общата площ на лезията от изходно ниво до седмици 48, 60 и 96 и промяна от изходно ниво в дебелината на централната ретина (central retinal thickness, CRT).

В сборната група пациенти, лекувани с 8Q12 или 8Q16, намалението в размера на ХНВ (средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS mean) на базата на смесен модел с многократни измервания (mixed model for repeated measurements, MMRM) на седмица 12 е -1,63 mm² в сравнение с -1,17 mm² при пациенти, лекувани с 2Q8.

Таблица 2: Фармакодинамичен показател (цялата анализирана популация) в проучването PULSAR

Резултати за ефикасност	Седмица	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Промяна в общата площ на лезията от изходното ниво [mm²]				
LS средна стойност ^А	12	-0,55		
Аритметична средна стойност (SD), наблюдавана	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS средна стойност (SE) ^А		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Разлика в LS средните стойности (95 % ДИ) ^{А,Б}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Аритметична средна стойност (SD), наблюдавана	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS средна стойност (SE) ^А		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Разлика в LS средните стойности (95 % ДИ) ^{А,Б}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Аритметична средна стойност (SD), наблюдавана	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
LS средна стойност (SE) ^А		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Разлика в LS средните стойности (95 % ДИ) ^{А,Б}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^А LS средна стойност, ДИ и р-стойност на базата на MMRM, като измерването на най-добрата коригирана зрителна острота на изходно ниво (BCVA) е ковариант, групата на лечение - фактор, променливите при визитите и стратификацията, използвани за рандомизация (географски регион, абсолютна BCVA на изходно ниво) - фиксирани фактори, както и термини за взаимодействието между BCVA на изходното ниво и визита и за взаимодействието между лечение и визита.

^Б Абсолютната разлика е съответно стойността при Eylea 8Q12- или 8Q16-групите минус стойността при 2Q8-групите.

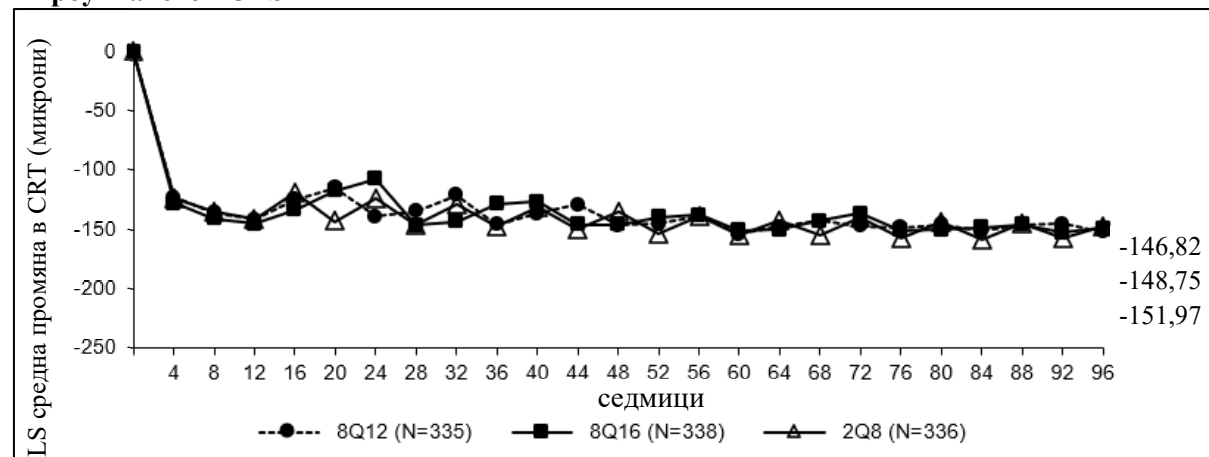
ДИ: Доверителен интервал

LS: Метод на най-малките квадрати

SD: Стандартно отклонение

SE: Стандартна грешка

Фигура 1: Средна промяна по метода на най-малките квадрати (LS) в дебелината на централната ретина (CRT) от изходното ниво до седмица 96 (цялата анализирана популация) в проучването PULSAR



ДМЕ

Диабетният макулен едем се характеризира с повишен съдов пермеабилитет и увреждане на ретинните капиляри, което може да доведе до загуба на зрителна острота.

Фармакодинамичните ефекти на афлиберцепт 114,3 mg/ml, прилаган на всеки 12 седмици (8Q12) и на всеки 16 седмици (8Q16), са описани в сравнение с афлиберцепт 40 mg/ml, прилаган на всеки 8 седмици (2Q8) за показанието ДМЕ. Тези ефекти са посочени като промяна в зоната на изтичане от изходното ниво до седмици 48, 60 и 96.

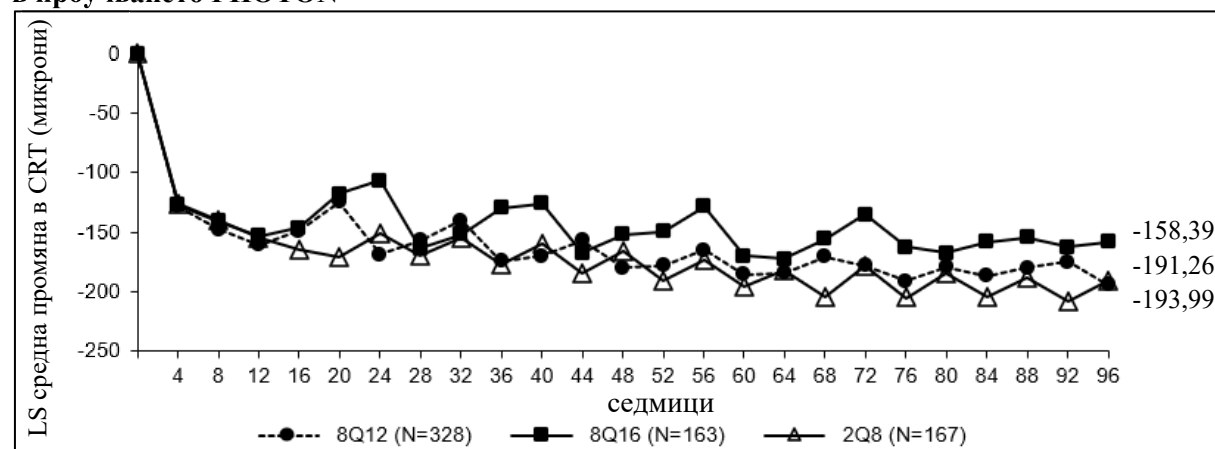
Таблица 3: Фармакодинамичен показател (цялата анализирана популация) в проучването PHOTON

Резултати за ефикасност	Седмица	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Промяна в областта на изтичане^А от изходното ниво [mm²]				
Аритметична средна стойност (SD), наблюдавана	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)

^А въз основа на измерване чрез флуоресцеинова ангиография

SD: Стандартно отклонение

Фигура 2: Средна промяна по метода на най-малките квадрати (LS) в дебелината на централната ретина (CRT) от изходното ниво до седмица 60 (цялата анализирана популация) в проучването PHOTON



Имуногенност

След прилагане на Eylea 114,3 mg/ml за до 96 седмици лечение, възникващи при лечението антитела срещу Eylea 114,3 mg/ml са открити при 2,5% до 4,4% от пациентите, лекувани за ДМЕ и нВДМ. Не са наблюдавани доказателства за влияние на антилекарствените антитела върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността.

Клинична ефикасност и безопасност

нВДМ

Цели на проучването

Безопасността и ефикасността на Eylea 114,3 mg/ml са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойно-замаскирано, активно-контролирано проучване (PULSAR) при пациенти с нелекувана

нВДМ.

Основната цел е да се определи дали лечението с Eylea 114,3 mg/ml на интервали от 12 (8Q12) или 16 седмици (8Q16) осигурява не по-малка промяна в най-добрата коригирана зрителна острота (BCVA) в сравнение с Eylea 40 mg/ml на всеки 8 седмици при пациенти с нВДМ.

Вторичните цели са да се определи ефектът на Eylea 114,3 mg/ml спрямо Eylea 40 mg/ml върху анатомичните и други зрителни параметри като резултат от лечението и да се оцени безопасността, имуногенността и фармакокинетиката на афлиберцепт.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходното ниво в BCVA, измерена с буквения скор от проучването за ранно лечение на диабетна ретинопатия (early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS), на седмица 48.

Основните вторични крайни точки са промяната в BCVA от изходното ниво на седмица 60 и процентът на пациентите без интравитреална течност (intraretinal fluid, IRF) и субретинална течност (subretinal fluid, SRF) в централното подполе на седмица 16.

Наред с други, допълнителни вторични крайни точки са процентът на пациентите с подобрение от най-малко 15 букви в BCVA от изходното ниво на седмица 48, процентът на пациентите, постигнали ETDRS буквен скор най-малко 69 (приблизителен еквивалент по Snellen 20/40) на седмица 48 и промяната от изходно ниво в общия скор по 25-елементния въпросник за оценка на зрителната функция на Националния институт по очни болести (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25, NEI-VFQ-25) на седмица 48.

В проучването PULSAR са лекувани общо 1 009 пациенти. Пациентите са разпределени в съотношение 1:1:1 в 1 от 3 паралелни групи на лечение.

1. Eylea 114,3 mg/ml, прилаган на всеки 12 седмици (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml, прилаган на всеки 16 седмици (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml, прилаган на всеки 8 седмици (2Q8)

Всички пациенти са получили 3 начални инжекции от предписаната доза на 4-седмични интервали. Според протокола на проучването интервалът в 8Q12- и 8Q16-групите е трябвало да бъде скъсен, ако са изпълнени и двата от следните критерии:

1. > 5 букви загуба в BCVA от седмица 12 и
2. > 25 микрона увеличение в CRT от седмица 12 или нов фовеален кръвоизлив, или нова фовеална неоваскуларизация.

Независимо дали интервалът при пациентите е запазен или скъсен през 1-вата година, според протокола на проучването всички пациенти в 8Q12- и 8Q16-групите са били подходящи за удължаване на интервала (с поетапни увеличения от 4 седмици) в началото на седмица 52, ако са изпълнени следните критерии:

1. < 5 букви загуба в BCVA от седмица 12 и
2. без течност в централното подполе, установена при оптична кохерентна томография (optical coherence tomography, OCT), и
3. без нова поява на фовеален кръвоизлив или фовеална неоваскуларизация.

При пациентите, които не са отговорили на критериите за скъсяване или удължаване на интервала, интервалът между приложенията е запазен. Минималният интервал между инжекциите е 8 седмици във всички групи.

Пациентите с билатерално заболяване са били подходящи да получават лечение с Eylea 40 mg/ml или друг анти-VEGF лекарствен продукт в другото око.

Характеристики на пациентите на изходно ниво

Възрастта на пациентите варира от 50 до 96 години, като средната възраст е 74,5 години.

Приблизително 92% (309/335) и 87% (295/338) от пациентите, рандомизирани съответно в 8Q12- и 8Q16-групите, са на възраст 65 или повече години и приблизително 51% (172/335) и 51% (171/338) са на възраст 75 или повече години.

Резултати

Пациентите в 8Q12-, 8Q16- и 2Q8-групите, които са завършили седмица 48, са получили брой инжекции с медиана (средно) съответно 6,0 (6,1); 5,0 (5,2) и 7,0 (6,9).

На седмица 48 в 8Q12-групата 79,4% от пациентите поддържат Q12 интервали, докато в 8Q16-групата 76,6% от пациентите поддържат Q16 интервали.

Пациентите в 8Q12-, 8Q16- и 2Q8-групите, които са завършили седмица 60, са получили брой инжекции с медиана (средно) съответно 7,0 (7,1); 6,0 (6,2) и 9,0 (8,8).

На седмица 60 43,1% от пациентите в 8Q12-групата са с удължен интервал на лечение 16 седмици, а 38,5% от пациентите в 8Q16-групата са с удължен интервал на лечение 20 седмици.

Пациентите в 8Q12-, 8Q16- и 2Q8-групите, които са завършили седмица 96, са получили брой инжекции с медиана (средно) съответно 9,0 (9,7); 8,0 (8,2) и 13,0 (12,8).

На седмица 96 в сборните 8Q12- и 8Q16-групи 71,0% от пациентите са достигнали интервали на лечение ≥ 16 седмици, 46,8% от пациентите са достигнали интервали на лечение ≥ 20 седмици, а 27,8% от пациентите са достигнали интервали на лечение 24 седмици, при запазване на визуалните и анатомичните резултати.

Доказано е, че лечението с 8Q12 и 8Q16 е не по-малко ефикасно и клинично еквивалентно на лечението с 2Q8 по отношение на първичната крайна точка за ефикасност „средна промяна в BCVA на седмица 48“ и основната вторична крайна точка за ефикасност „средна промяна в BCVA на седмица 60“. Ефектът от лечението с Eylea 114,3 mg/ml по отношение на средната промяна в BCVA се запазва през седмица 96.

Освен това е доказано, че лечението с Eylea (общо в 8Q12- и 8Q16-групите) превъзхожда лечението с 2Q8 по отношение на основната вторична крайна точка за ефикасност „процент на пациентите без интравитреална течност (IRF) и без субретинална течност (SRF) в централното подполе на седмица 16“ (вж. таблица 4).

Таблица 4: Резултати за ефикасност от проучването PULSAR

Резултати за ефикасност	Седмица	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Промяна в BCVA от изходното ниво, измерена с ETDRS буквен скор ^Г				
Аритметична средна стойност (SD), наблюдавана	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS средна стойност (SE) ^А		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Разлика в LS средните стойности (95 % ДИ) ^{А,Б}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-стойност (едностранен тест за не по-малка ефикасност при граница 4 букви) ^{А,Б}		0,0009	0,0011	
Аритметична средна стойност (SD), наблюдавана	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS средна стойност (SE) ^А		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Разлика в LS средните стойности (95 % ДИ) ^{А,Б}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	

Резултати за ефикасност	Седмица	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
p-стойност (едностранен тест за не по-малка ефикасност при граница 4 букви) ^{А,Б}		0,0002	<0,0001	
Аритметична средна стойност (SD), наблюдавана	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
LS средна стойност (SE) ^А		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Разлика в LS средните стойности (95 % ДИ) ^{А,Б}		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Пациенти без IRF и SRF в централното подполе ^Г				
Процент (LOCF)	16	63,3 %		51,6 %
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{Б,В}		11,7 % (5,3 %; 18,2 %)		
p-стойност (едностранен тест за превъзходство) ^{Б, В}		0,0002		
Процент (LOCF)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{Б,В}		11,7 % (4,5 %; 18,9 %)	7,5 % (0,1 %; 14,8 %)	
Процент (LOCF)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{Б,В}		0,0 % (-6,6 %; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %; 4,4 %)	
Процент (LOCF)	96	69,6%	63,6%	66,5%
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{Б,В}		3,0% (-4,1%; 10,1%)	-3,0% (-10,2%; 4,2%)	
Пациенти, постигнали ETDRS буквен скор най-малко 69 (приблизителен еквивалент по Snellen 20/40) ^Г				
Процент (LOCF)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{Б,В}		-0,2 % (-6,6 %; 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %; 4,0 %)	
Процент (LOCF)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{Б,В}		-1,1 % (-7,5 %; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %; 4,1 %)	
Процент (LOCF)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{Б,В}		-2,7% (-9,4%; 4,0%)	-2,4% (-9,1%; 4,2%)	
Пациенти с подобрение най-малко 15 букви в BCVA от изходното ниво ^Г				
Процент (LOCF)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{Б,В}		-1,7 % (-7,8 %; 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %; 5,1 %)	
Процент (LOCF)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{Б,В}		0,1 % (-6,2 %; 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %; 5,5 %)	
Процент (LOCF)	96	22,2%	22,8%	24,2%
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{Б,В}		-2,4% (-8,4%; 3,6%)	-2,0% (-8,0%; 4,1%)	
Последни планирани интервали на лечение				
Пациенти с интервал на лечение $\geq$ Q12 ^Д				
Процент (сборен от 8Q12- и 8Q16-групите)	96	87,8%		n/a
Процент		86,6%	89,0%	n/a
Пациенти с интервал на лечение $\geq$ Q16 ^Д				
Процент (сборен от 8Q12- и 8Q16-групите)	96	71,0%		n/a

Резултати за ефикасност	Седмица	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Процент		63,6%	78,4%	n/a
Пациенти с интервал на лечение ≥Q20 ^Д				
Процент (сборен от 8Q12- и 8Q16-групите)	96	46,8%		n/a
Процент		40,5%	53,1%	n/a
Пациенти с интервал на лечение ≥Q24 ^Д				
Процент (сборен от 8Q12- и 8Q16-групите)	96	27,8%		n/a
Процент		24,7%	30,8%	n/a

^А LS средна стойност, ДИ и р-стойност на базата на MMRM, като измерването на най-добрата коригирана зрителна острота (BCVA) е коварианта, групата на лечение - фактор, променливите при визитите и стратификацията, използвани за рандомизация (географски регион, абсолютна BCVA на изходно ниво) - фиксирани фактори, както и термини за взаимодействието между BCVA на изходно ниво и визита и за взаимодействието между лечение и визита.

^Б Абсолютната разлика е съответно стойността при Eylea 8Q12- или 8Q16-групите минус стойността при 2Q8-групите.

^В Претеглена разлика между лечението по метода на Mantel-Haenszel, като променливите при стратификацията, използвани за рандомизация (географски регион, абсолютна BCVA на изходно ниво) и ДИ са изчислени с използване на нормално приближение.

^Г Цялата анализирана популация

^Д Популация за анализ на безопасността; пациенти считани за завършили лечението към съответната времева точка

ДИ: Доверителен интервал

LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last observation carried forward)

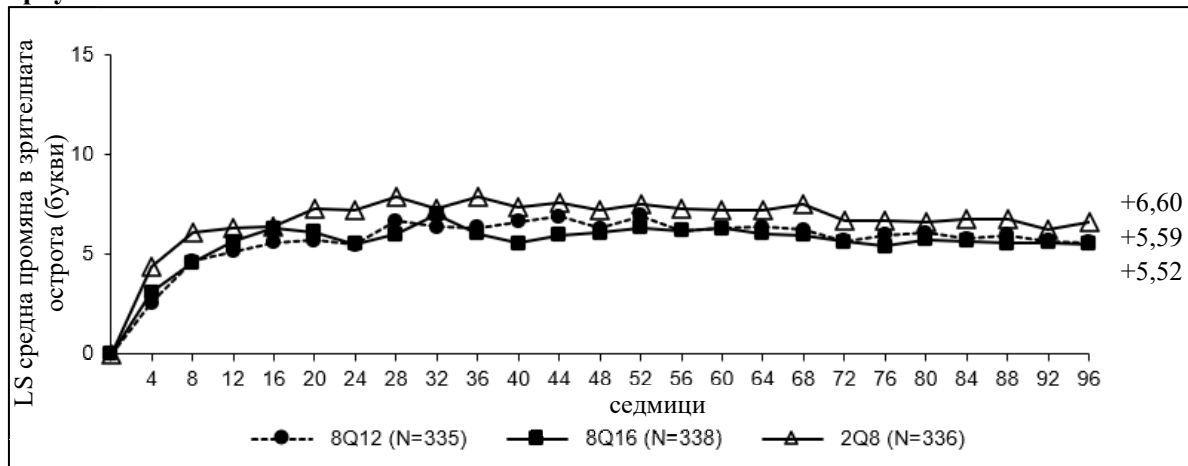
LS: Метод на най-малките квадрати

SD: Стандартно отклонение

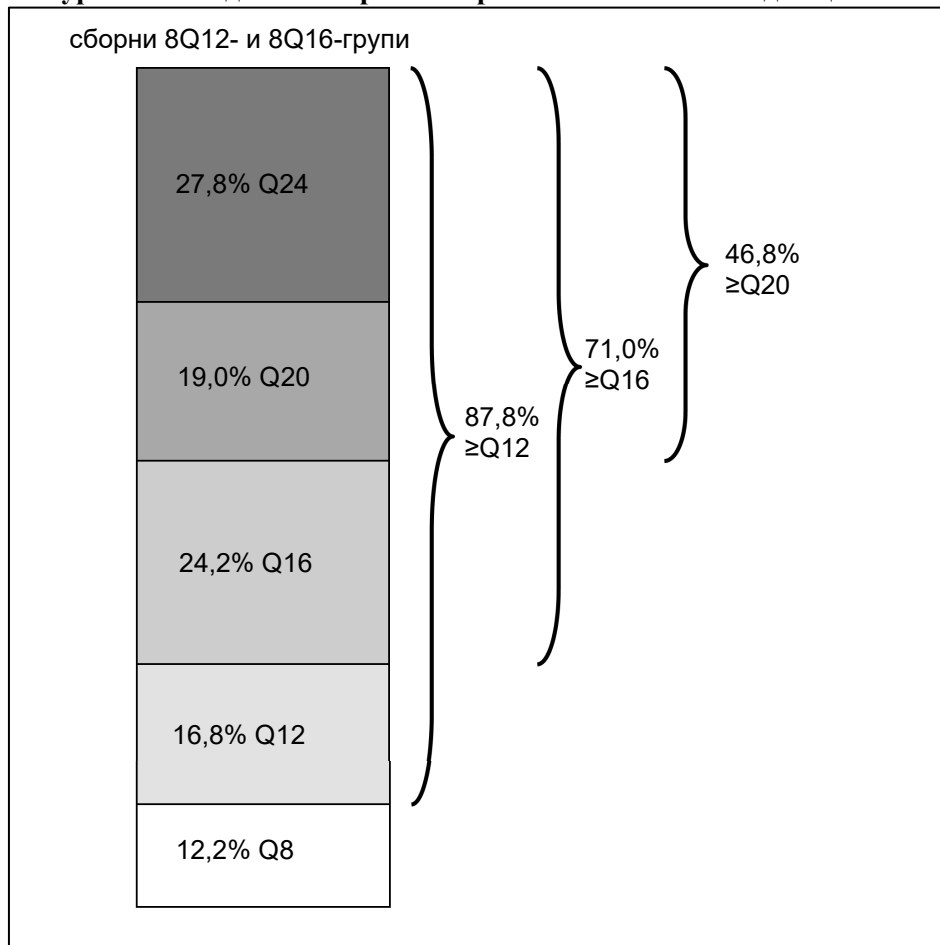
SE: Стандартна грешка

Интервалите на лечение са анализирани по предварително определен изследователски начин.

Фигура 3: Средна промяна по метода на най-малките квадрати (LS) в BCVA, измерена с ETDRS буквен скор, от изходното ниво до седмица 96 (цялата анализирана популация) в проучването PULSAR



Фигура 4: Последен планиран интервал на лечение на седмица 96



Афлиберцепт, при всички дози (8Q12, 8Q16, 2Q8), демонстрира значимо увеличение от изходното ниво по отношение на предварително определената вторична крайна точка за ефикасност - скор по

въпросника за оценка на зрителната функция на Националния институт по очни болести (NEI VFQ-25).

Не са установени клинично значими различия между 8Q12-, 8Q16- и 2Q8-групите по отношение на промените в общия скор по NEI VFQ-25 на седмица 48 и седмица 96 от изходното ниво.

Резултатите за ефикасност при оценяемите подгрупи по признак възраст, пол, географски регион, етническа принадлежност, раса, BCVA на изходно ниво и вид на лезията са съвместими с резултатите в общата популация.

Ефикасността обикновено се запазва до седмица 96.

ДМЕ

Цели на проучването

Безопасността и ефикасността на Eylea 114,3 mg/ml са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойно-замаскирано, активно-контролирано проучване (PHOTON) при пациенти с ДМЕ.

Основната цел е да се определи дали лечението с Eylea 114,3 mg/ml на интервали от 12 (8Q12) или 16 седмици (8Q16) осигурява не по-малка промяна в BCVA в сравнение с Eylea 40 mg/ml на всеки 8 седмици.

Вторичните цели са да се определи ефектът на Eylea 114,3 mg/ml спрямо Eylea 40 mg/ml върху анатомичните и други зрителни параметри като резултат от лечението и да се оцени безопасността, имуногенността и фармакокинетиката на афлиберцепт.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходното ниво в BCVA, измерена с буквения скор от проучването за ранно лечение на диабетна ретинопатия (ETDRS), на седмица 48. Една основна вторична крайна точка е промяната в BCVA от изходното ниво на седмица 60. Наред с други, допълнителни вторични крайни точки са процентът на пациентите с подобрение от най-малко 15 букви в BCVA от изходното ниво на седмица 48, процентът на пациентите, постигнали ETDRS буквен скор най-малко 69 (приблизителен еквивалент по Snellen 20/40) на седмица 48 и промяната от изходното ниво в общия скор по 25-елементния въпросник за оценка на зрителната функция на Националния институт по очни болести (NEI-VFQ-25) на седмица 48.

В проучването PHOTON са лекувани общо 658 пациенти. Пациентите са разпределени в съотношение 2:1:1 в 1 от 3 паралелни групи на лечение:

1. Eylea 114,3 mg/ml, прилаган на всеки 12 седмици (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml, прилаган на всеки 16 седмици (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml, прилаган на всеки 8 седмици (2Q8)

Всички пациенти в 8Q12- и 8Q16-групите са получили 3 начални инжекции и всички пациенти от 2Q8-групата са получили 5 начални инжекции на 4-седмични интервали.

Според протокола на проучването интервалът в 8Q12- и 8Q16-групите е трябвало да бъде скъсен, ако са изпълнени и двата от следните критерии:

1. > 10 букви загуба в BCVA от седмица 12 във връзка с персистиращ или влошаващ се ДМЕ и
2. > 50 микрона увеличение на CRT от седмица 12.

Независимо дали интервалът при пациентите е запазен или скъсен през 1-вата година, според протокола на проучването, всички пациенти в 8Q12- и 8Q16-групите са били подходящи за удължаване на интервала (с поэтапни увеличения от 4 седмици) в началото на седмица 52, ако са изпълнени следните критерии:

1. < 5 букви загуба в BCVA от седмица 12 и

2. CRT < 300 микрона при SD-OCT (или < 320 микрона, ако е измерена с включен ретинален пигментен епител (RPE)).

При пациентите, които не са отговорили на критериите за скъсяване или удължаване на интервала, интервалът между приложенията е запазен. Минималният интервал между инжекциите е 8 седмици във всички групи.

Пациентите с билатерално заболяване са били подходящи да получават лечение с Eylea 40 mg/ml в другото око.

Характеристики на пациентите на изходно ниво

Възрастта на пациентите варира от 24 до 90 години, като средната възраст е 62,3 години.

Приблизително 44% (143/328) и 44% (71/163) от пациентите, рандомизирани съответно в 8Q12- и 8Q16-групите, са на възраст 65 или повече години и приблизително 11% (36/328) и 14% (14/163) са на възраст 75 или повече години.

Процентът на пациентите, които са били лекувани преди това за ДМЕ, е балансиран между групите на лечение (43,6% в 8Q12-, 43,6% в 8Q16-, 44,3% в 2Q8-групата).

Резултати

Пациентите в 8Q12-, 8Q16- и 2Q8-групите, които са завършили седмица 48, са получили брой инжекции с медиана (средно) от съответно 6,0 (6,0); 5,0 (5,0) и 8,0 (7,9).

На седмица 48 в 8Q12-групата 91,0% от пациентите поддържат Q12 интервали, докато в 8Q16-групата 89,1% от пациентите поддържат Q16 интервали.

Пациентите в 8Q12-, 8Q16- и 2Q8-групите, които са завършили седмица 60, са получили брой инжекции с медиана (средно) от съответно 7,0 (7,0); 6,0 (6,0) и 10,0 (9,8). На седмица 60 42,6% от пациентите в 8Q12-групата са с удължен интервал на лечение 16 седмици, а 34,2% от пациентите в 8Q16-групата са с удължен интервал на лечение 20 седмици.

Пациентите в 8Q12-, 8Q16- и 2Q8-групите, които са завършили седмица 96, са получили брой инжекции с медиана (средно) съответно 9,0 (9,5); 8,0 (7,8) и 14,0 (13,8).

На седмица 96 в сборните 8Q12- и 8Q16-групи 72,4% от пациентите са достигнали интервали на лечение ≥ 16 седмици, 44,3% от пациентите са достигнали интервали на лечение ≥ 20 седмици, а 26,8% от пациентите са достигнали интервали на лечение 24 седмици, при запазване на визуалните и анатомичните резултати. Ефектът от лечението с Eylea 114,3 mg/ml по отношение на средната промяна в BCVA се запазва през седмица 96.

Доказано е, че лечението с Eylea (общо в 8Q12- и 8Q16-групите) е не по-малко ефикасно и е клинично еквивалентно на лечението с 2Q8 по отношение на първичната крайна точка за ефикасност „средна промяна в BCVA на седмица 48“ и основната вторична крайна точка за ефикасност „средна промяна в BCVA на седмица 60“.

Таблица 5: Резултати за ефикасност от проучването PHOTON

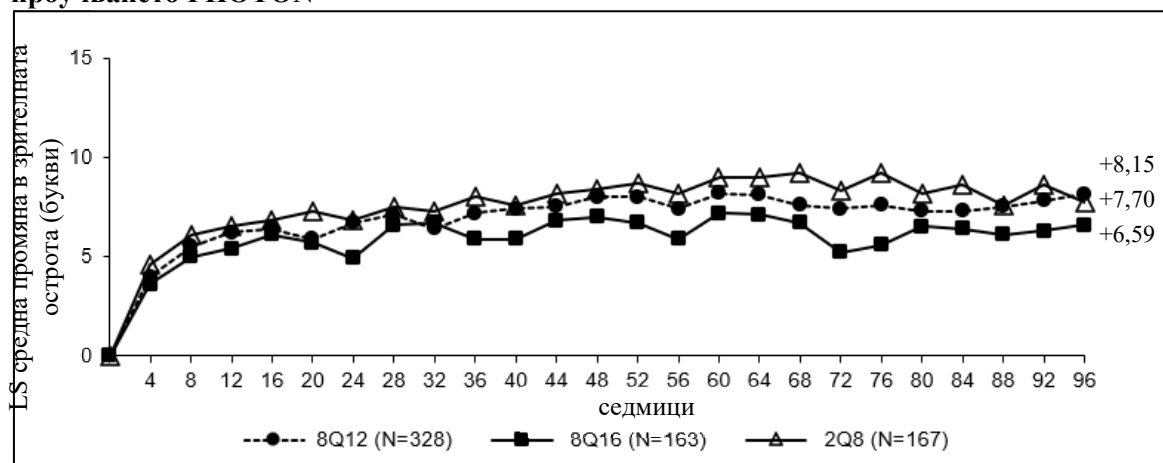
Резултати за ефикасност	Седмица	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Промяна в BCVA от изходното ниво, измерена с ETDRS буквен скор ^Г				
Аритметична средна стойност (SD), наблюдавана	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS средна стойност (SE) ^А		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Разлика в LS средните стойности (95 % ДИ) ^{А,Б}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
р-стойност (едностранен тест за не по-малка ефикасност при граница 4 букви) ^{А,Б}		<0,0001	0,0031	

Резултати за ефикасност	Седмица	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Аритметична средна стойност (SD), наблюдавана	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS средна стойност (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Разлика в LS средните стойности (95 % ДИ) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
р-стойност (едностранен тест за не по-малка ефикасност при граница 4 букви) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Аритметична средна стойност (SD), наблюдавана	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
LS средна стойност (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Разлика в LS средните стойности (95 % ДИ) ^{A,B}		-0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
Пациенти, постигнали ETDRS буквен скор най-малко 69 (приблизителен еквивалент по Snellen 20/40) ^Г				
Процент (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{B,B}		2,45% (-6,47%; 11,36%)	-0,67% (-11,16%; 9,82%)	
Процент (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{B,B}		4,34% (-4,72%; 13,40%)	1,63% (-8,91%; 12,17%)	
Процент (LOCF)	96	66,9%	61,3%	63,0%
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{B,B}		4,01% (-4,99%; 13,01%)	-1,51% (-11,91%; 8,89%)	
Пациенти с подобрение от най-малко 15 букви в BCVA от изходното ниво ^Г				
Процент (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{B,B}		-4,64% (-12,30%; 3,02%)	-7,14% (-15,45%; 1,17%)	
Процент (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{B,B}		-5,01% (-13,04%; 3,02%)	-10,78% (-19,27%; -2,29%)	
Процент (LOCF)	96	24,5%	19,6%	26,1%
Коригирана процентна разлика (95 % ДИ) ^{B,B}		-1,88% (-10,03%; 6,28%)	-7,07% (-15,94%; 1,80%)	
Последни планирани интервали на лечение				
Пациенти с интервал на лечение ≥Q12 ^Д				
Процент (сборен от 8Q12- и 8Q16-групите)	96	92,9%		n/a
Процент		91,8%	95,0%	n/a
Пациенти с интервал на лечение ≥Q16 ^Д				
Процент (сборен от 8Q12- и 8Q16-групите)	96	72,4%		n/a
Процент		64,1%	87,8%	n/a
Пациенти с интервал на лечение ≥Q20 ^Д				
Процент (сборен от 8Q12- и 8Q16-групите)	96	44,3%		n/a
Процент		43,0%	46,8%	n/a
Пациенти с интервал на лечение ≥Q24 ^Д				
Процент (сборен от 8Q12- и 8Q16-групите)	96	26,8%		n/a
Процент		23,8%	32,4%	n/a

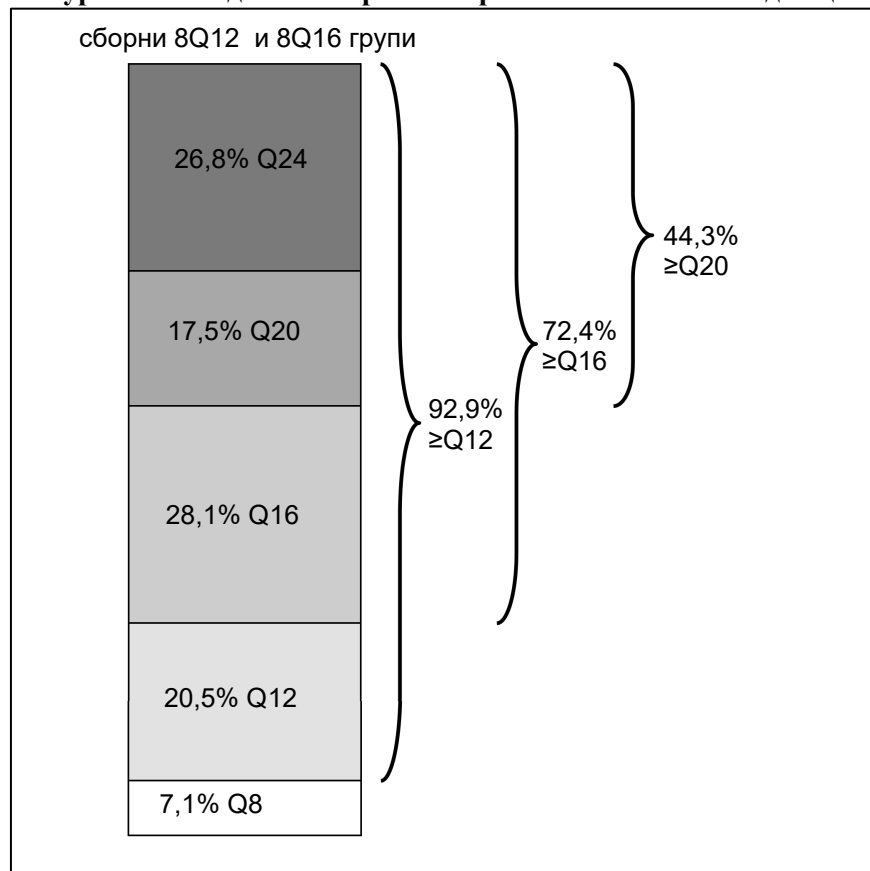
- А LS средна стойност, ДИ и р-стойност на базата на MMRM, като измерването на най-добрата коригирана зрителна острота (BCVA) е коварианта, групата на лечение - фактор, променливите при визитите и стратификацията, използвани за рандомизация (географски регион, абсолютна BCVA на изходно ниво) - фиксирани фактори, както и термини за взаимодействието между BCVA на изходно ниво и визита и за взаимодействието между лечение и визита.
- Б Абсолютната разлика е съответно стойността при Eylea 8Q12- или 8Q16-групите минус стойността при 2Q8-групите.
- В Претеглена разлика между лечението по метода на Mantel-Haenszel, като променливите при стратификацията, използвани за рандомизация (географски регион, абсолютна BCVA на изходно ниво) и ДИ са изчислени с използване на нормално приближение.
- Г Цялата анализирана популация
- Д Популация за анализ на безопасността; пациенти считани за завършили лечението към съответната времева точка
- ДИ: Доверителен интервал
- LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last observation carried forward)
- LS: Метод на най-малките квадрати
- SD: Стандартно отклонение
- SE: Стандартна грешка

Интервалите на лечение са анализирани по предварително определен изследователски начин.

Фигура 5: Средна промяна по метода на най-малките квадрати (LS) в BCVA, измерена с ETDRS буквен скор, от изходното ниво до седмица 96 (цялата анализирана популация) в проучването PHOTON



Фигура 6: Последен планиран интервал на лечение на седмица 96



Eylea, при всички дози (8Q12, 8Q16, 2Q8), демонстрира значимо увеличение от изходното ниво по отношение на предварително определената вторична крайна точка за ефикасност - скор по въпросника за оценка на зрителната функция на Националния институт по очни болести (NEI VFQ-25).

Не са открити клинично значими различия между 8Q12-, 8Q16- и 2Q8-групите по отношение на промените в общия скор по NEI VFQ-25 на седмица 48 и седмица 96 от изходното ниво.

Резултатите за ефикасност при оценяемите подгрупи по признак възраст, пол, географски регион, етническа принадлежност, раса, BCVA на изходно ниво и CRT на изходно ниво, както и предишно лечение за ДМЕ, са съвместими с резултатите в общата популация.

Ефикасността обикновено се запазва до седмица 96.

Ефектът от лечението в подгрупата на пациентите с предишно лечение е сходен с наблюденията при нелекувани преди това пациенти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с афлиберцепт във всички подгрупи на педиатричната популация при нВДМ и ДМЕ (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция/Разпределение

Афлиберцепт се абсорбира бавно от окото в системното кръвообращение след интравитреално приложение и се наблюдава в системната циркулация предимно като неактивен стабилен комплекс с VEGF; обаче само свободният афлиберцепт има способността да се свързва с ендогенния VEGF.

След едностранно интравитреално приложение на 8 mg афлиберцепт, средната (SD) C_{max} на свободния афлиберцепт в плазмата е 0,25 (0,21) mg/l, а медианата на времето до постигане на максимална концентрация в плазмата е 1 ден в популацията с нВДМ и популацията с ДМЕ взети заедно. Натрупването на свободен афлиберцепт в плазмата след 3 начални ежемесечни дози е минимално. Впоследствие не се наблюдава по-нататъшно натрупване. Тези данни се подкрепят и от популационни фармакокинетични анализи.

Елиминиране

Афлиберцепт е протеин-базирано терапевтично средство и не са провеждани проучвания на метаболизма.

Очаква се афлиберцепт да се елиминира посредством таргет-медирана диспозиция, както чрез свързване със свободния ендогенен VEGF, така и посредством метаболизъм чрез протеолиза. Медианата на времето до достигане на последната количествено измерима концентрация на свободен афлиберцепт в плазмата при приложение на 8 mg интравитреално е 3 седмици.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания с приложение на Eylea 114,3 mg/ml при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Системните експозиции на афлиберцепт при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане са сходни с тези при нормална бъбречна функция. Ограничените налични данни от пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не показват влияние върху системните експозиции на афлиберцепт в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ерозии и улцерации на респираторния епител в назалните ходове на маймуни, лекувани с афлиберцепт интравитреално, са наблюдавани при системни експозиции, надвишаващи максималната експозиция при хора. Системната експозиция за свободен афлиберцепт е около 26 и 33 пъти по-висока въз основа на C_{max} и AUC в сравнение със съответните стойности при възрастни пациенти след интравитреално приложение на доза 8 mg. При нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) от 0,5 mg/око при маймуни системната експозиция е 3,2 и 3,8 пъти по-висока въз основа на C_{max} и AUC в сравнение със съответните стойности при възрастни пациенти.

Не са провеждани проучвания за мутагенен или канцерогенен потенциал на афлиберцепт.

Наблюдаван е ефект на афлиберцепт върху вътрематочното развитие в проучвания на ембрио-феталното развитие при бременни зайци с интравенозно (3 до 60 mg/kg), както и подкожно (0,1 до 1 mg/kg) приложение. NOAEL при майките е при доза 3 mg/kg или съответно 1 mg/kg. NOAEL по

отношение на токсичност за развитието не е определено. При доза 0,1 mg/kg, системната експозиция за свободен афлиберцепт е около 1,0 и 1,0 пъти по-висока въз основа на $C_{\max}$ и кумулативната AUC в сравнение със съответните стойности при възрастни пациенти след интравитреално приложение на доза 8 mg.

Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски животни са оценявани като част от 6-месечно проучване при маймуни с интравенозно приложение на афлиберцепт при дози 3 до 30 mg/kg. При всички дозови нива са наблюдавани липса на менструация или нередовни менструални цикли, свързани с промени в нивата на женските полови хормони, и промени в морфологията и подвижността на сперматозоидите. Въз основа на $C_{\max}$ и AUC за свободен афлиберцепт, наблюдавани при интравенозно приложение на доза 3 mg/kg, системните експозиции са съответно около 377 пъти и 104 пъти по-високи от експозицията при хора след интравитреално приложение на доза 8 mg. Всички промени са били обратими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Аргининов хидрохлорид
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Хистидин
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява извън хладилник под 25 °C до 24 часа.

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в нейния блистер и в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Преди употреба неотвореният блистер може да се съхранява извън хладилник под 25 °C до 24 часа.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор

Флакон (стъкло тип I), със сива гумена запушалка (хлоробутил), запечатана с алуминиева обкатка с бяло капаче и 5-микронна филтърна игла 18 G.
Всеки флакон съдържа 0,263 ml разтвор.
Опаковка от 1 флакон и 1 филтърна игла.

Eylea 114, mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) със сива запушалка на буталото (еластомерна гума), бял луер-лок адаптор със сива капачка на върха (еластомерна гума) и синя система за дозиране OcuClick (пластмаса PC/ABS).
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,184 ml разтвор.
Опаковка от 1 предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Eylea 114, mg/ml инжекционен разтвор

Флаконът е само за еднократна употреба в едно око. Изтеглянето на множество дози от един флакон може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.

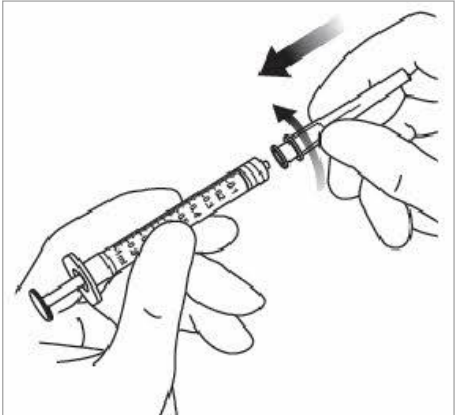
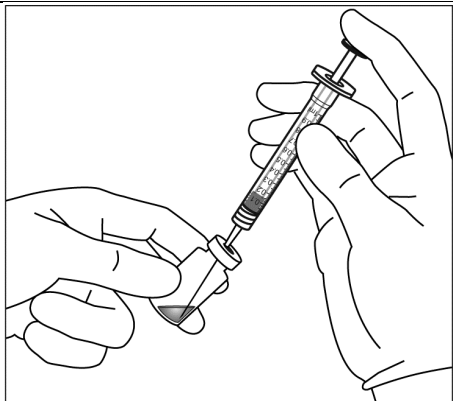
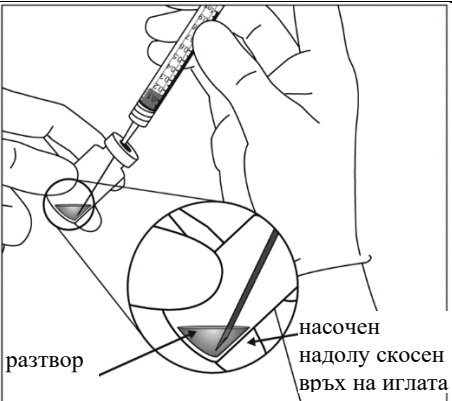
Да не се използва, ако опаковката или нейните компоненти са с изтекъл срок на годност, увредени или подправени. Проверете етикета на флакона, за да се уверите, че количеството на активното вещество в дозова единица на Eylea съответства на това, което възнамерявате да използвате. Дозата от 8 mg изисква използване на флакона Eylea 114,3 mg/ml.

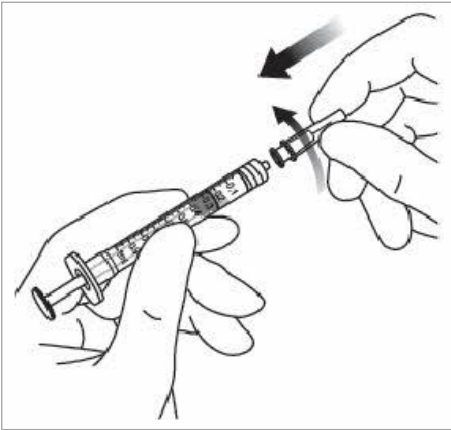
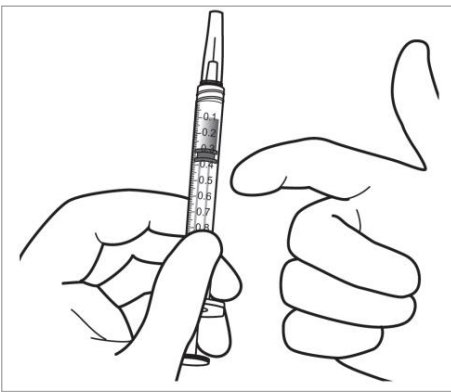
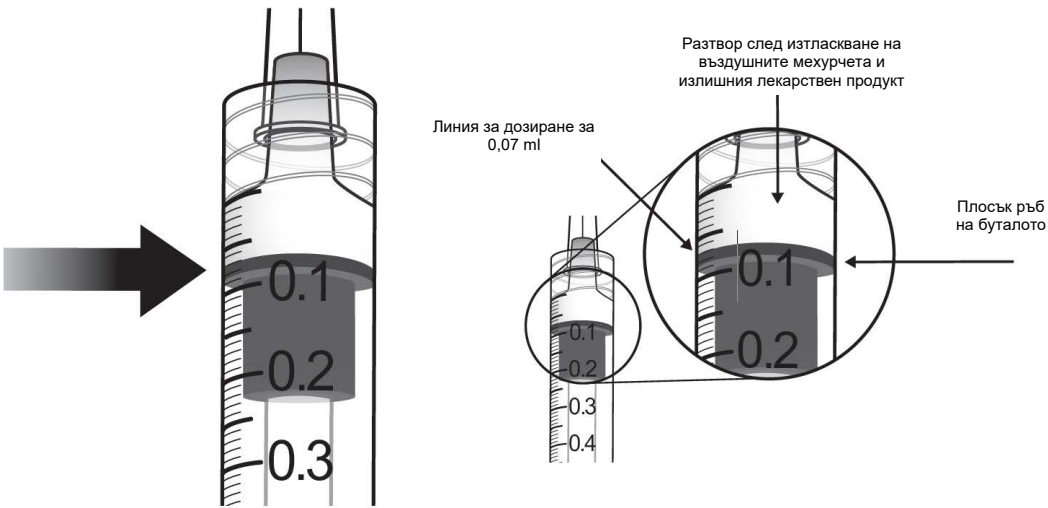
5-микронна филтърна игла 18 G:

- BD blunt filter (fill) игла, не е за инжектиране в кожата.
- Не автоклавирайте иглата BD blunt filter (fill).
- Филтърната игла е апирогенна. Не я използвайте, ако индивидуалната опаковка е повредена.
- Изхвърлете използваната игла BD Blunt Filter (Fill) в одобрен контейнер за остри предмети.
- Внимание: Повторното използване на филтърната игла може да доведе до инфекция или друго заболяване/нараняване.

Интравитреалното инжектиране трябва да се извършва с инжекционна игла 30 G × 12 mm (не е включена).

Използването на по-малка игла (по-голямо G) от препоръчителната инжекционна игла 30 G × 12 mm може да доведе до увеличено инжекционно налягане.

1.	Преди приложение огледайте визуално инжекционния разтвор. Не използвайте флакона, ако има видими частици, помътняване или промяна в цвета.	
2.	Отстранете пластмасовата капачка и дезинфекцирайте външната част на гумената запушалка на флакона.	
3.	Използвайте асептична техника, за да извършите стъпки 3-10. Закрепете филтърната игла, предоставена в картонената опаковка, към стерилна спринцовка луер-лок с обем 1 ml.	
4.	Въведете филтърната игла в центъра на запушалката на флакона, докато иглата влезе изцяло във флакона и върхът докосне дъното или долния ръб на флакона.	
5.	Изтеглете цялото съдържание на флакона с Eulea в спринцовката, държейки флакона в изправено положение, леко наклонен с цел улесняване на пълното изтегляне. За възпрепятстване навлизането на въздух скосеният връх на филтърната игла трябва да е потопен в течността. Продължавайте да наклонявате флакона по време на изтеглянето, като държите скосения връх на филтърната игла, потопен в течността.	
		
6.	Когато изпразвате флакона, се уверете, че буталото е изтеглено достатъчно назад, за да изпразните напълно филтърната игла. След поставянето на инжекцията неизползваният продукт трябва да се изхвърли.	

7.	Отстранете филтърната игла и я изхвърлете по правилен начин. Забележка: Филтърната игла не трябва да се използва за интравитреалното инжектиране.	
8.	Завийте плътно инжекционната игла 30 G × 12 mm към луер-лок върха на спринцовката.	
9.	Като държите спринцовката с насочена нагоре игла, я проверете за наличие на мехурчета. Ако има мехурчета, внимателно потупайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част.	
10	За да отстраните всички мехурчета и да изтласкате излишния лекарствен продукт, бавно натиснете буталото така, че плоският ръб на буталото да се подравни с делението, обозначаващо 0,07 ml на спринцовката.	
		

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

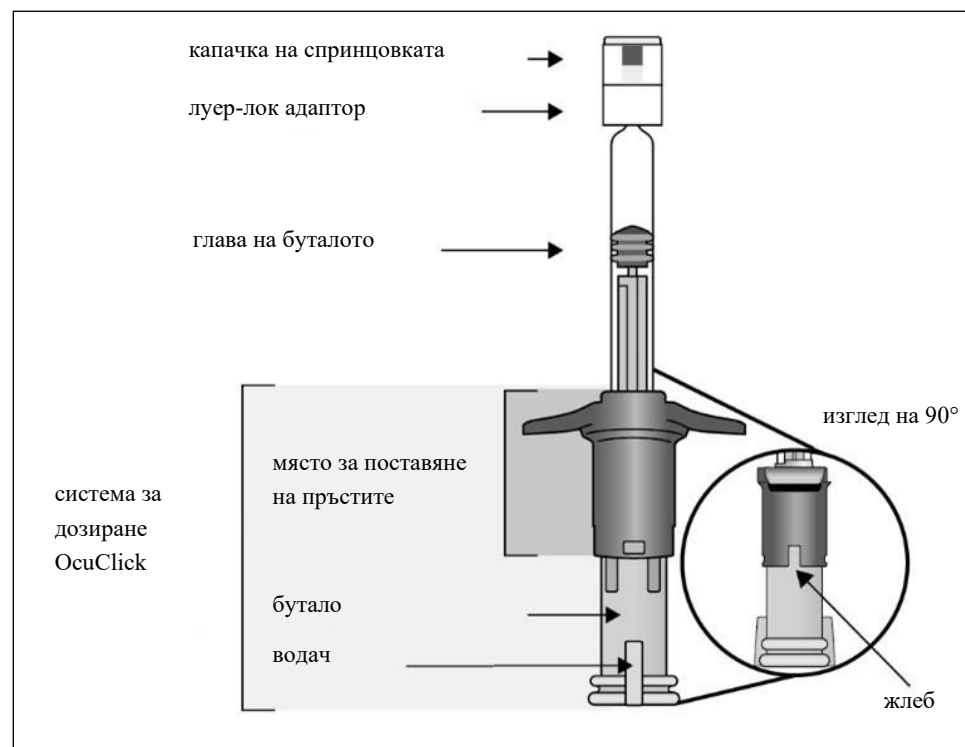
Предварително напълнената спринцовка със система за дозиране OcuClick е само за еднократна употреба в едно око. Изтеглянето на няколко дози от една предварително напълнена спринцовка със система за дозиране OcuClick може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.

Да не се използва, ако опаковката или нейните компоненти са с изтекъл срок на годност, повредени или отваряни. Проверете етикета на предварително напълнената спринцовка със система за дозиране OcuClick, за да се уверите, че количеството на активното вещество в дозова единица на Eylea съответства на това, което възнамерявате да използвате. Дозата от 8 mg изисква използване на Eylea 114,3 mg/ml предварително напълнена спринцовка.

Интравитреалното инжектиране трябва да се извършва с инжекционна игла 30 G × 12 mm (не е включена).

Използването на по-малка игла (по-голямо G) от препоръчителната инжекционна игла 30 G × 12 mm може да доведе до увеличено инжекционно налягане.

Описание на предварително напълнена спринцовка с интегрирана система за дозиране OcuClick

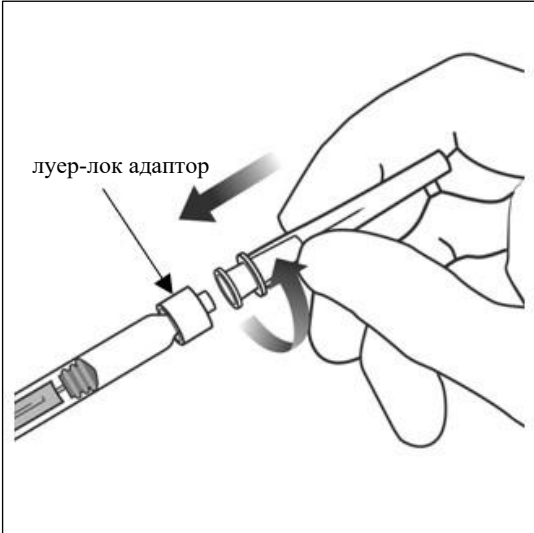


1. Пригответе се

Когато сте готови за приложение на Eylea 114,3 mg/ml, отворете картонената опаковка и извадете стерилния блистер. Внимателно отворете блистера, осигурявайки стерилността на съдържанието му.

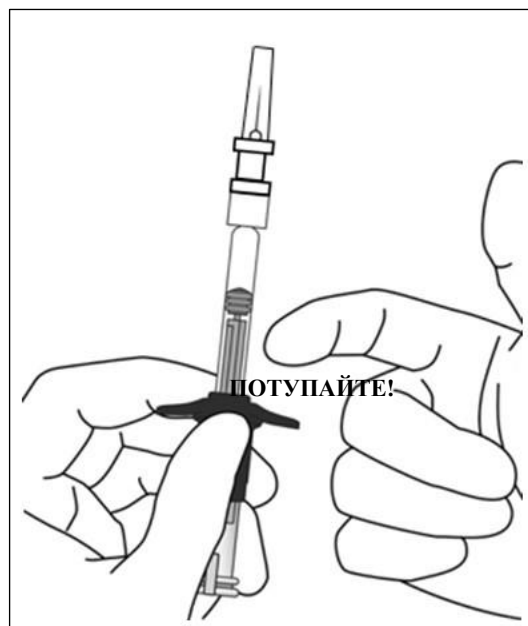
Дръжте спринцовката в стерилното гнездо, докато не се подготвите за прикрепването на иглата.

Използвайте асептична техника, за да извършите стъпки 2-9.

2.	Извадете спринцовката Извадете спринцовката от стерилния блистер.
3.	Огледайте спринцовката и инжекционния разтвор Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако: - има видими частици, помътняване или промяна в цвета - някаква част от предварително напълнената спринцовка със система за дозиране OcuClick е повредена или разхлабена - капачката на спринцовката не е свързана с луер-лок адаптора.
4.	Отчупете капачката на спринцовката За да отчупите (не отвивайте) капачката на спринцовката, дръжте спринцовката в едната ръка, а капачката на спринцовката с палеца и показалеца на другата ръка. Забележка: Не изтегляйте буталото. 
5.	Прикрепете игла Завийте плътно инжекционната игла 30 G × 12 mm към върха на спринцовката с луер-лок адаптора. 

6. Отстранете въздушните мехурчета

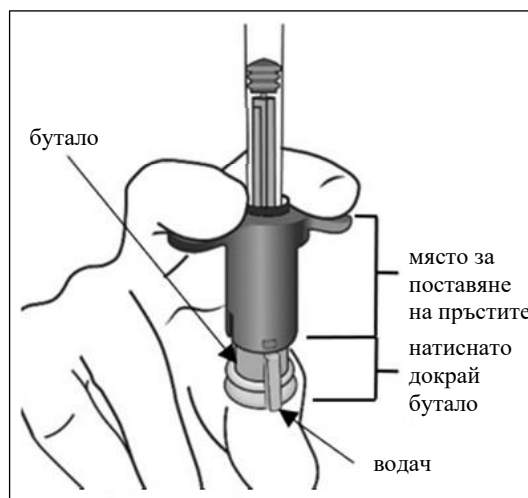
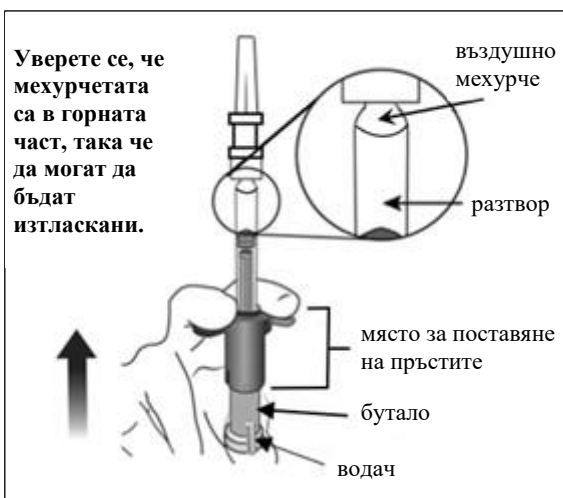
Като държите спринцовката с насочена нагоре игла, я проверете за наличие на въздушни мехурчета. Ако има въздушни мехурчета, внимателно потупайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част.

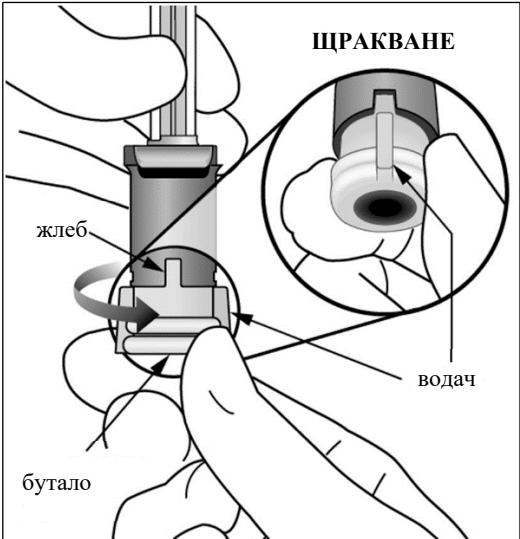
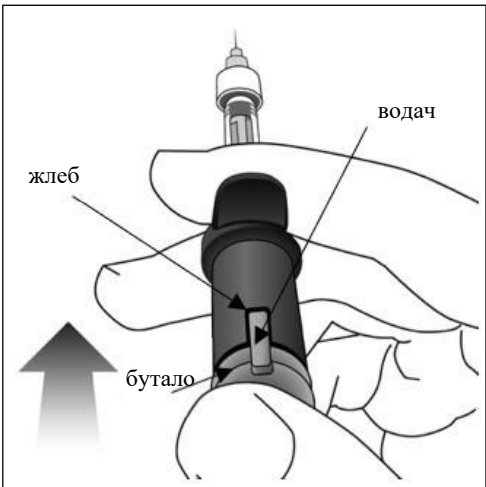


7. Изтласкайте въздуха и излишния обем за зареждане

Спринцовката няма линия за дозата, тъй като е предназначена за механично задаване на дозата, както е описано в стъпките по-долу.

Зареждането и задаването на дозата трябва да се прави с помощта на следните стъпки. За да отстраните всички мехурчета и да изтласкате излишния лекарствен продукт, бавно натиснете буталото (изображението вляво по-долу), докато спре, т.е. когато водачът върху буталото достигне до мястото за поставяне на пръстите (изображението вдясно по-долу).



8.	Задайте дозата Завъртете края на буталото на 90 градуса по посока на часовниковата стрелка или обратно на часовниковата стрелка, докато водачът на буталото се изравни с жлеба. Може да чуете щракване. Забележка: Сега устройството е готово за приложение на дозата. Не натискайте буталото преди въвеждането в окото. 
9.	Приложете инжекцията Въведете иглата в мястото на инжектиране в окото. Инжектирайте разтвора, като натиснете буталото, докато спре, т.е. докато водачът е изцяло в жлеба. Не натискайте допълнително, след като водачът е в жлеба. Нормално е да видите малко количество остатъчен разтвор, останал в спринцовката. 
10.	Предварително напълнената спринцовка е за приложение на единична доза и само за еднократна употреба. След инжекцията изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор

EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2012 г.

Дата на последно подновяване: 13 юли 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

или

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ се съгласи да предостави обучителен материал за Eylea за територията на Европейския съюз. Преди пускане на продукта на пазара и в рамките на жизнения му цикъл във всяка държава членка, ПРУ ще съгласува окончателния обучителен материал с националните компетентни органи. ПРУ гарантира, че след обсъждане и постигане на съгласие с националните компетентни органи във всяка държава членка, където се продава Eylea, очните клиники, където се очаква Eylea да се използва, са снабдени с актуализиран информационен пакет за лекари, съдържащ следните елементи:

- Информация за лекари
- Видео на процедурата за интравитреално инжектиране
- Пиктограма на процедурата за интравитреално инжектиране
- Информационни пакети за пациенти (само за възрастната популация)

Информацията за лекари в обучителния материал съдържа следните основни елементи:

- Техники за интравитреално инжектиране, включително използване на 30 G игла и съответния ъгъл на инжектиране
- Флаконът и предварително напълнената спринцовка са само за еднократна употреба
- Необходимостта да се изхвърли излишният обем от спринцовката преди да се инжектира Eylea, за да се избегне предозиране (само за възрастната популация)
- Наблюдение на пациента след интравитреално инжектиране, включително проследяване на зрителната острота и повишаването на вътреочното налягане след инжектирането
- Основни признаци и симптоми на нежелани събития, свързани с интравитреално инжектиране, включително ендокталмит, вътреочно възпаление, повишено вътреочно налягане, разкъсване на пигментния епител на ретината и катаракта

- Пациентките с детероден потенциал трябва да прилагат ефективна контрацепция, а бременните жени не трябва да използват Eylea (само за възрастната популация)

Следните ключови елементи са специфични за показанието РН (ретинопатия на недоносеното):

- Използването на дозиращото устройство за приложение в педиатрията е задължително
- Необходимостта от правилна подготовка на дозиращото устройство за приложение в педиатрията преди инжектиране
- Дозиращото устройство за приложение в педиатрията е само за еднократна употреба

Информационният пакет за пациента от обучителния материал за възрастната популация включва информационно ръководство за пациента и неговата аудио версия. Информационното ръководство за пациента съдържа следните основни елементи:

- Листовка с информация за пациента
- Кой трябва да се лекува с Eylea
- Как да се подготвите за лечение Eylea
- Какви са стъпките след лечение с Eylea
- Основни признаци и симптоми на сериозни нежелани събития, включително ендофталмит, вътреочно възпаление, увеличаване на вътреочното налягане, разкъсване на пигментния епител на ретината и катаракта
- Кога да потърсят спешна помощ от своя лекар
- Пациентките с детероден потенциал трябва да прилагат ефективна контрацепция, а бременните жени не трябва да използват Eylea

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**
Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eulea 40 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
афлиберцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 3,6 mg афлиберцепт в 0,09 ml разтвор (40 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Е 432; натриев дихидрогенфосфат монохидрат; динатриев хидрогенфосфат хептахидрат; натриев хлорид; захароза; вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 3,6 mg афлиберцепт в 0,09 ml разтвор (40 mg/ml).
Доставя 1 единична доза от 2 mg/0,05 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравитреално приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Отворете стерилния блистер само в чиста стая за приложение.
Излишният обем трябва да се отстрани преди инжектиране.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА
СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/797/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ
Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eylea 40 mg/ml инжекционен разтвор
афлиберцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 3,6 mg афлиберцепт в 0,09 ml разтвор (40 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 3,6 mg афлиберцепт в 0,09 ml разтвор (40 mg/ml).
Доставя 1 единична доза от 2 mg/0,05 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравитреално приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Отворете стерилния блистер само в чиста стая за приложение.
Излишният обем трябва да се отстрани преди инжектиране.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/797/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ**
Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Eylea 40 mg/ml инжекция
афлиберцепт
Интравитреално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Използваем обем 0,09 ml

6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ
Флакон**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eylea 40 mg/ml инжекционен разтвор във флакон
афлиберцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 4 mg афлиберцепт в 0,1 ml разтвор (40 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Е 432; натриев дихидрогенфосфат монохидрат; динатриев хидрогенфосфат хептахидрат; натриев хлорид; захароза; вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон съдържа 4 mg афлиберцепт в 0,1 ml разтвор (40 mg/ml).

18G филтърна игла

Доставя 1 единична доза от 2 mg/0,05 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравитреално приложение.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Излишният обем трябва да се отстрани преди инжектиране.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА
СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/797/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ
Флакон**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Eylea 40 mg/ml инжекция
афлиберцепт
Интравитреално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Използваем обем 0,1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор
афлиберцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 30,1 mg афлиберцепт в 0,263 ml разтвор (114,3 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон съдържа 30,1 mg афлиберцепт в 0,263 ml разтвор (114,3 mg/ml).
Филтърна игла 18 G

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравитреално приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
30,1 mg/0,263 ml
Единична доза: 8 mg/0,07 ml
Излишният обем трябва да се отстрани преди инжектиране.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/797/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ - ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Eylea 114,3 mg/ml инжекция
афлиберцепт
Интравитреално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30,1 mg/0,263 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
афлиберцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 21 mg афлиберцепт в 0,184 ml разтвор
(114,3 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат,
хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка със система за дозиране OcuClick

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравитреално приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
21 mg/0,184 ml
Единична доза: 8 mg/0,07 ml
Излишният обем трябва да се отстрани преди инжектиране.
Прочете всички указания, за да приложите правилната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/797/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ОТЛЕПВАЩ СЕ ЕТИКЕТ, ПОСТАВЕН НА ВЪТРЕШНАТА СТРАНА НА КАПАКА НА
КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА - ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Eylea 114,3 mg/ml

2. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

3. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО - ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
афлиберцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

21 mg/0,184 ml

Единична доза: 8 mg/0,07 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ - ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Eylea 114,3 mg/ml инжекция
афлиберцепт
Интравитреално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

21 mg/0,184 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за възрастни пациента

Eylea 40 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка афлиберцепт (aflibercept)

ВЪЗРАСТНИ

За информация за настоящи на преждевременно родени бебета, моля, вижте другата страна на тази листовка. [приложимо за 1 език]

За информация за настоящи на преждевременно родени бебета, моля, вижте по-надолу на страницата. [приложимо за 2 или повече езика]

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Eylea и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Eylea
3. Как ще Ви бъде прилаган Eylea
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eylea
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eylea и за какво се използва

Eylea е разтвор, който се инжектира в окото за лечение на очни заболявания при възрастни, наречени

- неоваскуларна (влажна) възрастоовообусловена дегенерация на макулата (влажна ВДМ),
- увредено зрение, дължащо се на оток на макулата, вследствие на оклузия (запушване) на ретинална вена (ОРВ) (оклузия на разклонение на ретинална вена (ОРРВ) или оклузия на централната ретинална вена (ОЦРВ)),
- увредено зрение, дължащо се на диабетен макулен оток (ДМО),
- увредено зрение, дължащо се на миопична хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ).

Афлиберцепт, активното вещество в Eylea, блокира активността на група фактори, известни като съдов ендотелен растежен фактор А (VEGF-A) и плацентен растежен фактор (PlGF).

При пациенти с влажна ВДМ и миопична ХНВ, тези фактори, когато са в прекомерно голямо количество, са свързани с абнормно образуване на нови кръвоносни съдове в окото. Тези нови кръвоносни съдове могат да причинят изтичане на кръвни компоненти в окото и евентуално увреждане на очните тъкани, отговарящи за зрението.

При пациенти с ОЦРВ се получава блокиране на основния кръвоносен съд, който отвежда кръвта от ретината. В резултат на това се повишават нивата на VEGF, което причинява изтичане на течност в ретината, водещо до оток на макулата (частта от ретината, отговорна за доброто зрение), който се нарича макулен оток. При отока на макулата, централното зрение се замъглява.

При пациенти с ОРРВ, едно или повече разклонения на главния кръвоносен съд, който транспортира кръв от ретината, е блокирано. В резултат на това се повишават нивата на VEGF, което причинява изтичане на течност в ретината, водещо до оток на макулата.

Диабетният оток на макулата представлява оток на ретината, който се получава при пациенти с диабет, вследствие на изтичане на течност от кръвоносните съдове в макулата. Макулата е тази част на ретината, която е отговорна за доброто зрение. Когато макулата се подуе от течност, централното зрение се замъглява.

Доказано е, че Eylea спира растежа на нови абнормни кръвоносни съдове в окото, които често водят до изтичане на течност или до кървене. Eylea може да помогне за стабилизиране, а в много случаи и да подобри загубата на зрение, свързана с влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Eylea

Eylea няма да Ви бъде приложен

- ако сте **алергични** към афлиберцепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате активна инфекция или съмнение за инфекция в окото или около него (очна или околоочна инфекция)
- ако имате тежко възпаление на окото (проявяващо се с болка или зачервяване).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Eylea

- ако имате глаукома
- ако сте имали случаи да виждате искри или мътнини и при внезапно увеличение на размера и броя на мътнините
- ако Ви е правена или запланувана операция на окото, в рамките на предшестващите или следващите четири седмици
- ако имате тежка форма на ОЦРВ или ОРРВ (исхемична ОЦРВ или ОРРВ), не се препоръчва лечение с Eylea.

Освен това е важно да знаете, че

- безопасността и ефикасността на Eylea, когато се прилага в двете очи едновременно, не са изследвани и ако се използва по този начин, може да доведе до повишен риск от поява на нежелани реакции.
- инжектирането на Eylea може да предизвика повишаване на очното налягане (вътреочно налягане) при някои пациенти в рамките на 60 минути от инжектирането. Вашият лекар ще следи това след всяка инжекция.
- ако развие инфекция или възпаление в окото (ендофталмит) или други усложнения, може да почувствате болка или по-силен дискомфорт в окото, влошаващо се зачервяване на окото, замъглено или отслабено зрение и повишена чувствителност към светлина. Важно е всички симптоми да бъдат диагностицирани и лекувани възможно най-скоро.

- Вашият лекар ще провери дали имате други рискови фактори, които могат да увеличат възможността от разкъсване или отлепване на един от слоевете в задната част на окото (отлепване или разкъсване на ретината, и отлепване или разкъсване на пигментния епител на ретината), в който случай Eylea трябва да се прилага с повишено внимание.
- Eylea не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза не превишава потенциалния риск за плода.
- жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко три месеца след последната инжекция Eylea.

Системната употреба на инхибитори на VEGF, вещества, подобни на онези, които се съдържат в Eylea, е потенциално свързана с риск от кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове (артериални тромбоемболични събития), което може да доведе до сърдечен инфаркт или до инсулт. Съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Eylea в окото. Има ограничени данни за безопасността при лечение на пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ, които са имали инсулт или мини инсулт (преходна исхемична атака) или сърдечен инфаркт в рамките на последните 6 месеца. Ако някое от изброените се отнася за Вас, Eylea ще се прилага с повишено внимание.

Има ограничен опит с лечението на

- пациенти с ДМО вследствие на диабет тип I.
- диабетици с много високи средни нива на кръвна захар (HbA1c над 12%).
- диабетици с очно заболяване, причинено от диабета, наречено пролиферативна диабетна ретинопатия.

Липсва опит с лечение на

- пациенти с остри инфекции.
- пациенти с други очни заболявания като отлепване на ретината или дупка в макулата.
- диабетици с неконтролирано високо кръвно налягане.
- пациенти, които не са от азиатски произход, с миопична ХНВ.
- пациенти, лекувани преди за миопична ХНВ.
- пациенти с увреждане извън централната част на макулата (екстрафовеални лезии) за миопична ХНВ.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, Вашият лекар ще вземе предвид тази липса на информация при лечението Ви с Eylea.

Деца и юноши

Употребата на Eylea при деца и юноши на възраст под 18 години при показания, различни от ретинопатия на недоносеното (РН), не е проучена.

Други лекарства и Eylea

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

- Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко три месеца след последната инжекция Eylea.
- Няма опит в използването на Eylea при бременни жени. Eylea не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не превишава потенциалния риск за

плода. Ако сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди лечение с Eylea.

- Малки количества Eylea може да преминат в кърмата. Ефектите върху кърмените новородени/кърмачетата не са известни. Eylea не се препоръчва по време на кърмене. Ако сте кърмачка, обсъдете това с Вашия лекар преди лечение с Eylea.

Шофиране и работа с машини

След инжекцията с Eylea може да имате временни зрителни смущения. Не шофирайте и не работете с машини, докато те са налице.

Важна информация за някои съставки на Eylea

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как ще Ви бъде прилаган Eylea

Лекар с опит в прилагането на очни инжекции ще инжектира Eylea в окото Ви в асептични (чисти и стерилни) условия.

Препоръчителната доза е 2 mg афлиберцепт (0,05 ml).

Eylea се прилага като инжекция в окото (интравитреална инжекция).

Преди инжектирането Вашият лекар ще използва дезинфекциращо средство за внимателно почистване на окото Ви с цел предотвратяване на инфекция. Вашият лекар ще приложи и местна упойка, за да намали или предотврати всяка болка, която бихте могли да почувствате при инжектирането.

Влажна ВДМ

Пациенти с влажна ВДМ ще бъдат лекувани с една инжекция на месец в продължение на три последователни дози, последвани от друга инжекция след допълнителни два месеца.

След това Вашият лекар ще реши, дали интервалът между инжекциите може да се поддържа на два месеца или постепенно да се удължава с по 2 или 4 седмици, ако състоянието Ви е стабилно.

Ако състоянието Ви се влоши, интервалът между инжекциите може да бъде съкратен.

Не се налага да посещавате Вашия лекар между отделните инжекции, освен ако имате някакви проблеми или сте посъветвани от Вашия лекар.

Оток на макулата вследствие на ОРВ (ОРРВ или ОЦРВ)

Вашият лекар ще определи най-подходящата схема на лечение за Вас. Вие ще започнете лечение със серия от ежемесечни инжекции с Eylea.

Интервалът между две инжекции не трябва да бъде по-къс от един месец.

Вашият лекар може да реши да спре лечението с Eylea, ако състоянието Ви не се подобри при продължаване на лечението.

Вашето лечение ще продължи с ежемесечни инжекции, докато състоянието Ви стане стабилно. Може да са необходими три или повече ежемесечни инжекции.

Вашият лекар ще проследява Вашия отговор на лечението и може да продължи лечението чрез постепенно увеличаване на интервала между инжекциите, за да се поддържа стабилно състояние. Ако състоянието Ви започне да се влошава при по-дълъг интервал на лечение, Вашият лекар ще намали съответно интервала.

Въз основа на Вашия отговор на лечението, Вашият лекар ще реши какъв да е графикът на прегледите за проследяване и схемата на лечение.

Диабетен макулен оток (ДМО)

Пациенти с ДМО трябва да се лекуват с една инжекция месечно за първите пет последователни дози, последвани от една инжекция на всеки два месеца след това.

Интервалът на прилагане може да се запази веднъж на всеки два месеца или да се адаптира въз основа на прегледа на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши какъв да е графикът за проследяващи прегледи.

Вашият лекар може да реши да спре лечението с Eylea ако се установи, че нямате полза от продължително лечение.

Миопична ХНВ

Пациенти с миопична ХНВ ще бъдат лекувани само с една инжекция. Допълнителни инжекции ще Ви се поставят само, ако прегледите при Вашия лекар покажат, че състоянието Ви не се е подобрило.

Интервалът между две инжекции не трябва да бъде по-къс от един месец.

Ако заболяването Ви отшумява и след това се връща, Вашият лекар може да поднови лечението.

Вашият лекар ще определи графика на прегледите за проследяване.

Подробни указания за употреба са дадени в края на листовката след „Как се приготвя и как се прилага Eylea при възрастни“.

Ако е пропусната доза Eylea

Запишете се за ново посещение за преглед и инжекция.

Ако сте спрели приема на Eylea

Консултирайте се с Вашия лекар преди да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потенциално могат да възникнат **алергични реакции** (реакции на свръхчувствителност). **Те могат да бъдат сериозни и да налагат да се свържете незабавно с Вашия лекар.**

При приложението на Eylea могат да се развият някои нежелани реакции, засягащи очите, които се дължат на процедурата на инжектиране. Някои от тях могат да бъдат **сериозни** и включват **слепота, сериозна инфекция или възпаление на окото** (ендофталмит), **отлепване, разкъсване или кървене на светлочувствителния слой в задната част на окото** (отлепване или разкъсване на ретината), **помътняване на лещата** (катаракта), **кръвоизлив в окото** (кръвоизлив в стъкловидното тяло), **отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото от ретината** (отлепване на стъкловидното тяло), и **повишаване на налягането в окото**, вижте точка 2. Тези сериозни нежелани реакции, засягащи очите, са се развили при по-малко от 1 на 1 900 инжекции в клиничните проучвания.

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако получите внезапно намаление на зрението, или засилване на болката и зачервяване на окото след инжекцията.

Списък на нежелани реакции

Следва списък на нежеланите реакции, които са съобщавани като вероятно свързани с процедурата на инжектиране или с лекарството. Моля, не се безпокойте, Вие може да не получите никоя от тях. Винаги обсъждайте всякакви подозирани нежелани реакции с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- влошаване на зрението
- кръвоизлив в задната част на окото (кръвоизлив в ретината)
- кръвяване на окото, причинено от кървене от малките кръвоносни съдове във външните слоеве на окото
- болка в окото

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- отлепване или разкъсване на един от слоевете в задната част на окото, което води до проблясъци с мътнини, понякога прогресиращи до загуба на зрението (разкъсване на ретиналния пигментен епител*/отлепване, отлепване на ретината/разкъсване)
- О * Състояния, за които е известно, че са свързани с влажна ВДМ; наблюдавани само при пациенти с влажна ВДМ.
- дегенерация на ретината, причиняваща нарушено зрение
- кръвоизлив в окото (кръвоизлив в стъкловидното тяло)
- някои форми на замъгляване на лещата (катаракта)
- увреждане на предния слой на очната ябълка (роговицата)
- повишение на налягането в окото
- движещи се петна в зрителното поле (мътнини)
- отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото от ретината (отлепване на стъкловидното тяло, водещо до проблясъци с мътнини)
- усещане, че има нещо в окото
- повишено образуване на сълзи
- подуване на клепача
- кървене на мястото на инжектиране
- зачервяване на окото

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)**
 - ** Има съобщения за алергични реакции като обрив, сърбеж (пруритус), копривна треска (уртикария), както и няколко случая на тежки алергични (анафилактични/анафилактоидни) реакции.
- сериозно възпаление или инфекция във вътрешността на окото (ендофталмит)
- възпаление на ириса или други части на окото (ирит, увеит, иридоциклит, тиндал в предната камера)
- необичайно усещане в окото
- дразнене на клепача
- подуване на предния слой на очната ябълка (роговицата)

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- слепота
- помътняване на лещата поради травма (травматична катаракта)
- възпаление на подобното на желе вещество във вътрешността на окото
- гной в окото

В клиничните изпитвания се наблюдава повишена честота на кървене от малките кръвоносни съдове във външните слоеве на окото (конюнктивален кръвоизлив) при пациенти с влажна ВДМ, приемащи лекарства за разреждане на кръвта. Тази повишена честота е сравнима между пациентите, лекувани с ранибизумаб и Eylea.

Системната употреба на инхибитори на VEGF, вещества, подобни на съдържащите се в Eylea, е потенциално свързана с риска от кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове (артериални тромбоемболични събития), което може да доведе до сърдечен инфаркт или до инсулт. Съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Eylea в окото.

Както при всички терапевтични протеини, при приложението на Eylea съществува възможност от имунна реакция (образуване на антитела).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eylea

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“/, „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C). Да не се замразява.
- Неотвореният блистер може да се съхранява извън хладилник под 25 °C до 24 часа.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eylea

- Активно вещество: афлиберцепт. Една предварително напълнена спринцовка съдържа използваем обем от най-малко 0,09 ml, еквивалентни на най-малко 3,6 mg афлиберцепт. Една предварително напълнена спринцовка съдържа доза от 2 mg афлиберцепт в 0,05 ml.
- Други съставки: полисорбат 20 (E 432), натриев дихидрогенфосфат монохидрат (за корекция на pH), динатриев хидрогенфосфат хептахидрат (за корекция на pH), натриев хлорид, захароза, вода за инжекции.

Как изглежда Eylea и какво съдържа опаковката

Eylea е инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка. Разтворът е безцветен до бледо жълт.

Опаковка от 1 предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Как се приготвя и как се прилага Eylea на възрастни

Предварително напълнената спринцовка трябва да се използва **само за лечение на едно око**.

Не отваряйте стерилния блистер с предварително напълнена спринцовка извън чистата стая за приложение.

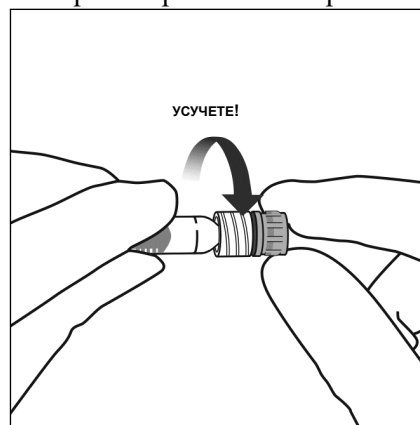
Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml). Излишното количество трябва да се отстрани преди приложение.

Разтворът трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна в цвета или всякаква промяна във външния вид преди приложение. В случай че се наблюдават такива, лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

Неотвореният блистер може да се съхранява извън хладилник под 25 °C до 24 часа. След отваряне на блистера работете в асептични условия. За интравитреално инжектиране трябва да се използва 30 G x 12 mm инжекционна игла.

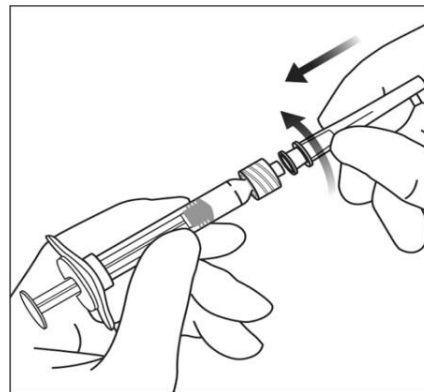
Указания за употреба на предварително напълнената спринцовка:

1. Когато сте готови да приложите Eylea, отворете картонената опаковка и извадете стерилизирания блистер. Внимателно отворете блистера, осигурявайки стерилността на съдържанието му. Дръжте спринцовката в стерилната табла, докато станете готови за сглобяването ѝ.
2. Използвайки асептична техника, извадете спринцовката от стерилизирания блистер.
3. За да махнете капачката на спринцовката, дръжте спринцовката в едната си ръка, като с другата хванете капачката на спринцовката с палеца и показалеца си. Моля, обърнете внимание: Трябва да усучете капачката на спринцовката (не я отчупвайте).

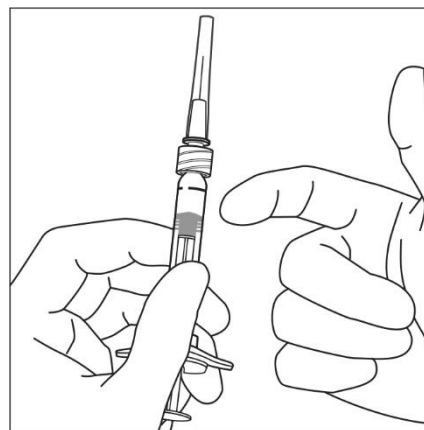


4. За да избегнете нарушаване на стерилността на продукта, не изтегляйте назад буталото.

5. Използвайки асептична техника, завийте плътно инжекционната игла към луер-лок върха на спринцовката.

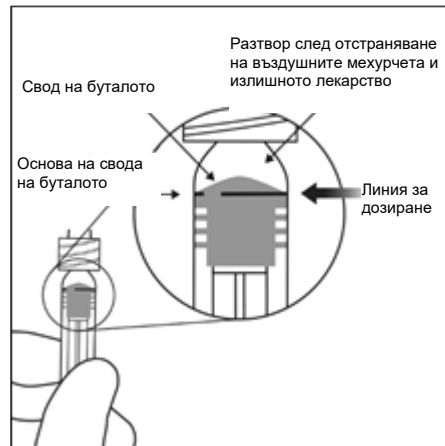
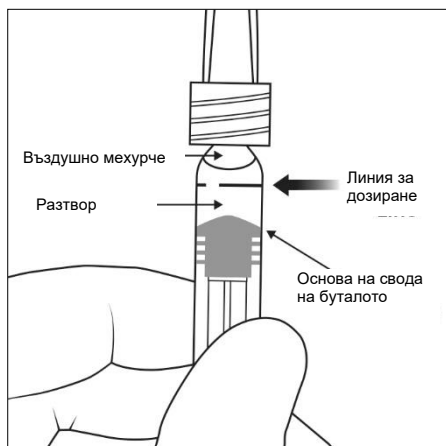


6. Като държите спринцовката с насочена нагоре игла, я проверете за наличие на мехурчета. Ако има мехурчета, внимателно потупайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част.



7. Отстранете всички мехурчета и **изтласкайте излишния лекарствен продукт, чрез бавно натискане на буталото, за да изравните основата на свода на буталото (не върха на свода) с линията за дозиране на спринцовката** (еквивалентно на 0,05 ml, т.е. 2 mg афлиберцепт).

Забележка: Това правилно позициониране на буталото е много важно, тъй като неправилното позициониране на буталото може да доведе до доставяне на повече или по-малко от предписаната доза.



8. Инжектирайте докато натискате буталото внимателно и с постоянен натиск. Не прилагайте допълнителен натиск, след като буталото достигне дъното на спринцовката. **Не прилагайте какъвто и да е остатъчен разтвор, който се наблюдава в спринцовката.**

9. Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Многократно прилагане на дози от предварително напълнената спринцовка може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за настойници на преждевременно родени бебета

Eylea 40 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
афлиберцепт (aflibercept)

ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОДЕНИ БЕБЕТА

За информация за възрастни, моля, вижте другата страна на тази листовка. [приложимо за 1 език]

За информация за възрастни, моля, вижте началото на страницата. [приложимо за 2 или повече езика]

Прочетете внимателно цялата листовка, преди това лекарство да бъде приложено на бебето, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на бебето.
- Ако забележите някакви симптоми на нежелани реакции, уведомете лекаря на бебето. Това включва и всички възможни симптоми на нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Eylea и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Eylea да бъде приложен на бебето
3. Как Eylea ще бъде прилаган на бебето
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eylea
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eylea и за какво се използва

Eylea е разтвор, който се инжектира в окото. Eylea принадлежи към група лекарства, наречени антинеоваскулизиращи средства. То съдържа активното вещество, наречено афлиберцепт.

Eylea се използва при преждевременно родени бебета за лечение на заболяване на очите, наречено ретинопатия на недоносеното (РН). Бебетата с РН имат неправилен растеж на нови кръвоносни съдове в задната част на окото (ретина), предизвикан от съдов ендотелен растежен фактор (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Това може да причини увреждане на зрението и тежки случаи на трайна слепота.

Афлиберцепт, активното вещество в Eylea, блокира активността на група фактори, известни като съдов ендотелен растежен фактор А (VEGF-A) и плацентарен растежен фактор (PIGF).

Доказано е, че Eylea спира растежа на нови абнормни кръвоносни съдове в окото, които често водят до изтичане на течност или до кървене. Eylea може да помогне да се стабилизира зрението, а в много случаи и да се забави влошаването на зрението, свързано с РН.

2. Какво трябва да знаете, преди Eylea да бъде приложен на бебето

Eylea няма да бъде приложен на бебето, ако той или тя

- е алергичен/на към афлиберцепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- има активна инфекция или съмнение за инфекция в окото или около него (очна или околоочна инфекция).
- има тежко възпаление на окото (проявяващо се с болка или зачервяване).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на бебето, преди Eylea да бъде приложен на бебето

- ако е правена или запланувана операция на окото на бебето, в рамките на предшестващите или следващите четири седмици.

Освен това е важно да знаете, че

- инжектирането на Eylea може да предизвика повишаване на очното налягане (вътреочно налягане) при някои пациенти в рамките на 60 минути от инжектирането. Лекарят на бебето ще следи това след всяка инжекция.
- ако бебето развие инфекция или възпаление в окото (ендофталмит) или други усложнения, то може да получи **зачервяване/дразнене в окото, очен секрет, подуване на клепача и повишена чувствителност към светлина**. Важно е всички симптоми да бъдат диагностицирани и лекувани възможно най-скоро.

Моля, незабавно кажете на лекаря на бебето, ако бебето развие някой от посочените признаци или симптоми.

- лекарят на бебето ще провери, дали при бебето са налице други рискови фактори, които могат да увеличат възможността от разкъсване или отлепване на един от слоевете в задната част на окото (отлепване или разкъсване на ретината), в който случай Eylea трябва да се прилага с повишено внимание.

Системната употреба на инхибитори на VEGF, вещества, подобни на онези, които се съдържат в Eylea, е потенциално свързана с риск от образуване на кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове (артериални тромбоемболични събития), което може да доведе до сърдечен инфаркт или до инсулт. Съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Eylea в окото.

Липсва опит с лечението на

- пациенти с остри инфекции.
- пациенти с други очни заболявания като отлепване на ретината или макулна дупка.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за бебето, лекарят на бебето ще вземе предвид тази липса на информация при лечението на бебето с Eylea.

Други лекарства и Eylea

Трябва да кажете на лекаря на бебето, ако бебето получава, наскоро е получило или е възможно да получи други лекарства.

Важна информация за някои съставки на Eylea

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как Eylea ще бъде прилаган на бебето

Лекар с опит в прилагането на очни инжекции ще инжектира Eylea в окото на бебето при асептични (чисти и стерилни) условия.

Препоръчителната доза е 0,4 mg афлиберцепт (0,01 ml).

Eylea се прилага като инжекция в окото на бебето (интравитреална инжекция).

Преди инжектирането лекарят на бебето ще използва дезинфекциращо средство за внимателно почистване на окото на бебето с цел предотвратяване на инфекция. Лекарят на бебето ще приложи и местна упойка, за да намали или предотврати всяка болка, която бебето би могло да почувства при инжектирането.

Лечението започва с единична инжекция в едно око и може да се приложи във второто око в същия ден. Лекарят на бебето ще проследява състоянието на окото (очите) на бебето. В зависимост от това какъв е отговорът към лечението при бебето, лекарят на бебето ще реши дали и кога е необходимо по-нататъшно лечение. Интервалът между приложението на 2-те дози, инжектирани в едно и също око, трябва да е най-малко 4 седмици.

Подробни указания за употреба са дадени в края на листовката след „Как се приготвя и как се прилага Eylea на преждевременно родени бебета“.

Спиране на лечението с Eylea

Ако обмисляте да спрете лечението на бебето с Eylea, моля, обсъдете това с лекаря на бебето при следващото посещение при него. Лекарят на бебето ще Ви даде съвет и ще реши колко време бебето трябва да бъде лекувано с Eylea.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря на бебето.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, съобщени при повече от едно преждевременно родено бебе, са

- **отлепване на слоя в задната част на окото** (отлепване на ретината)
- **кръвоизлив в задната част на окото** (кръвоизлив в ретината)
- **кръвясало око** в резултат от кървене от малките кръвоносни съдове във външните слоеве на окото (конюнктивален кръвоизлив)
- **кървене на мястото на инжектиране** (кръвоизлив на мястото на инжектиране)
- **повишаване на очното налягане**
- **подуване на клепача** (оток на клепача)

Допълнителните нежелани реакции, наблюдавани при приложение на Eylea **при възрастни**, са изброени по-долу. Тези нежелани реакции могат да възникнат и при преждевременно родени бебета.

- **алергични реакции** (свръхчувствителност)

Те могат да бъдат сериозни и да налагат да се свържете незабавно с лекаря на бебето.

Нежеланите реакции, засягащи очите поради процедурата на инжектиране, могат да бъдат **сериозни** и да включват

- **слепота**
- **сериозна инфекция или възпаление** във вътрешността на окото (ендофталмит)
- **отлепване, разкъсване или кървене** на светлочувствителния слой в задната част на окото (отлепване или разкъсване на ретината)
- **помътняване на лещата** (катаракта)
- **кръвоизлив в окото** (кръвоизлив в стъкловидното тяло)
- **отлепване** на подобното на желе вещество във вътрешността на окото от ретината (отлепване на стъкловидното тяло)
- **повишаване на налягането в окото** (повишено вътреочно налягане), вижте точка 2.

Тези сериозни нежелани реакции, засягащи очите, са се развили при по-малко от 1 на 1 900 инжекции в клиничните проучвания при възрастни.

Важно е да се разпознаят и да се лекуват сериозните нежелани реакции, като инфекция във вътрешността на окото или отлепване на ретината, възможно най-скоро.

Трябва незабавно да кажете на лекаря на бебето, ако забележите симптоми в окото на бебето след инжекцията, като

- **зачервяване/дразнене**
- **очен секрет**
- **подуване на клепача**
- **повишена чувствителност към светлина**

Другите нежелани реакции, наблюдавани при възрастни, са описани по-долу.

Списък на съобщени нежелани реакции

Следва списък на нежеланите реакции, които са съобщавани като вероятно свързани с процедурата на инжектиране или с лекарството. Моля, не се безпокойте, бебето може да не получи никоя от тях. Винаги обсъждайте всякакви подозирани нежелани реакции с лекаря на бебето.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- влошаване на зрението
- кръвоизлив в задната част на окото (кръвоизлив в ретината)
- кървясало око в резултат от кървене от малките кръвоносни съдове във външните слоеве на окото
- болка в окото

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- отлепване или разкъсване на един от слоевете в задната част на окото, което води до проблясъци с мътнини, понякога прогресиращи до загуба на зрението (разкъсване на ретиналния пигментен епител*/отлепване, отлепване на ретината/разкъсване)
- О * Състояния, за които е известно, че са свързани с влажна ВДМ; наблюдавани само при пациенти с влажна ВДМ.
- дегенерация на ретината, причиняваща нарушено зрение
- кръвоизлив в окото (кръвоизлив в стъкловидното тяло)
- някои форми на замъгляване на лещата (катаракта)
- увреждане на предния слой на очната ябълка (роговицата)
- повишение на налягането в окото
- движещи се петна в зрителното поле (мътнини)
- отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото от ретината (отлепване на стъкловидното тяло, водещо до проблясъци с мътнини)

- усещане, че има нещо в окото
- повишено образуване на сълзи
- подуване на клепача
- кървене на мястото на инжектиране
- зачервяване на окото

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)**
 - о ** Има съобщения за алергични реакции като обрив, сърбеж (пруритус), копривна треска (уртикария), както и няколко случая на тежки алергични (анафилактични/анафилактоидни) реакции.
- сериозно възпаление или инфекция във вътрешността на окото (ендофталмит)
- възпаление на ириса или други части на окото (ирит, увеит, иридоциклит, тиндал в предната камера)
- необичайно усещане в окото
- дразнене на клепача
- подуване на предния слой на очната ябълка (роговицата)

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- слепота
- помътняване на лещата поради травма (травматична катаракта)
- възпаление на подобното на желе вещество във вътрешността на окото
- гной в окото

Системната употреба на инхибитори на VEGF, вещества, подобни на съдържащите се в Eylea, е потенциално свързана с риска от кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове (артериални тромбоемболични събития), което може да доведе до сърдечен инфаркт или до инсулт. Съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Eylea в окото.

Както при всички терапевтични протеини, при приложението на Eylea съществува възможност от имунна реакция (образуване на антитела).

Ако имате някакви въпроси, свързани с някакви нежелани реакции, попитайте лекаря на бебето.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако наблюдавате някакви нежелани лекарствени реакции при бебето, уведомете лекаря на бебето. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eylea

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“/, „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C). Да не се замразява.
- Неотвореният блистер може да се съхранява извън хладилник под 25 °C до 24 часа.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eulea

- Активно вещество: афлиберцепт. Една предварително напълнена спринцовка съдържа използваем обем от най-малко 0,09 ml, еквивалентни на най-малко 3,6 mg афлиберцепт. Една предварително напълнена спринцовка съдържа единична доза от 0,4 mg афлиберцепт в 0,01 ml.
- Други съставки: полисорбат 20 (Е 432), натриев дихидрогенфосфат монохидрат (за корекция на рН), динатриев хидрогенфосфат хептахидрат (за корекция на рН), натриев хлорид, захароза, вода за инжекции.

Как изглежда Eulea и какво съдържа опаковката

Eulea е инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка. Разтворът е безцветен до бледо жълт.

Опаковка от 1 предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxembourg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Как се приготвя и как се прилага Eylea на преждевременно родени кърмачета

Предварително напълнената спринцовка трябва да се използва **за лечение само на едно око**.

Многократно изтегляне на дози от предварително напълнената спринцовка може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.

Не отваряйте стерилния блистер с предварително напълнена спринцовка извън чистата стая за приложение. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза 0,4 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,01 ml). При лечението на преждевременно родени кърмачета трябва да се използва дозиращото устройство за приложение в педиатрията PICLEO заедно с предварително напълнената спринцовка за приложение на единична доза 0,4 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,01 ml). Вижте следващия раздел „**Указания за употреба на предварително напълнената спринцовка**“.

Разтворът трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна в цвета или всякаква промяна във външния вид преди приложение. В случай че се наблюдават такива, лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

Неотвореният блистер може да се съхранява извън хладилник под 25 °C до 24 часа. След отваряне на блистера работете в асептични условия.

За интравитреално инжектиране трябва да се използва 30 G x 12 mm инжекционна игла.

Указания за употреба на предварително напълнената спринцовка:

За да пригответе предварително напълнената спринцовка за приложение при преждевременно родени кърмачета, следвайте стъпки 1 и 2 по-долу и след това се придържайте към указанията за употреба, включени в опаковката на дозиращото устройство за приложение в педиатрията PICLEO.

1. Когато сте готови да приложите Eylea, отворете картонената опаковка и извадете стерилизирания блистер. Внимателно отворете блистера, запазвайки стерилността на съдържането му. Оставете спринцовката в стерилната табла, докато станете готови за сглобяването ѝ.
2. Използвайки асептична техника, извадете спринцовката от стерилизирания блистер.

Листовка: информация за пациента

Eylea 40 mg/ml инжекционен разтвор във флакон афлиберцепт (aflibercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Eylea и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Eylea
3. Как ще Ви бъде прилаган Eylea
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eylea
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eylea и за какво се използва

Eylea е разтвор, който се инжектира в окото за лечение на очни заболявания при възрастни, наречени

- неоваскуларна (влажна) възрастоовообусловена дегенерация на макулата (влажна ВДМ),
- увредено зрение, дължащо се на оток на макулата, вследствие на оклузия (запушване) на ретинална вена (ОРВ) (оклузия на разклонение на ретинална вена (ОРРВ) или оклузия на централната ретинална вена (ОЦРВ)),
- увредено зрение, дължащо се на диабетен макулен оток (ДМО),
- увредено зрение, дължащо се на миопична хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ).

Афлиберцепт, активното вещество в Eylea, блокира активността на група фактори, известни като съдов ендотелен растежен фактор А (VEGF-A) и плацентен растежен фактор (PIGF).

При пациенти с влажна ВДМ и миопична ХНВ, тези фактори, когато са в прекомерно голямо количество, са свързани с абнормно образуване на нови кръвоносни съдове в окото. Тези нови кръвоносни съдове могат да причинят изтичане на кръвни компоненти в окото и евентуално увреждане на очните тъкани, отговарящи за зрението.

При пациенти с ОЦРВ се получава блокиране на основния кръвоносен съд, който отвежда кръвта от ретината. В резултат на това се повишават нивата на VEGF, което причинява изтичане на течност в ретината, водещо до оток на макулата (частта от ретината, отговорена за доброто зрение), който се нарича макулен оток. При отока на макулата, централното зрение се замъглява.

При пациенти с ОРРВ, едно или повече разклонения на главния кръвоносен съд, който транспортира кръв от ретината е блокирано. В резултат на това се повишават нивата на VEGF, което причинява изтичане на течност в ретината, водещо до оток на макулата.

Диабетният оток на макулата представлява оток на ретината, който се получава при пациенти с диабет, вследствие на изтичане на течност от кръвоносните съдове в макулата. Макулата е тази част на ретината, която е отговорна за доброто зрение. Когато макулата се подуе от течност, централното зрение се замъглява.

Доказано е, че Eylea спира растежа на нови абнормни кръвоносни съдове в окото, които често водят до изтичане на течност или до кървене. Eylea може да помогне за стабилизиране, а в много случаи и да подобри загубата на зрение, свързана с влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Eylea

Eylea няма да Ви бъде приложен

- ако сте алергични към афлиберцепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате активна инфекция или съмнение за инфекция в окото или около него (очна или околоочна инфекция).
- ако имате тежко възпаление на окото (проявяващо се с болка или зачервяване).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Eylea:

- ако имате глаукома.
- ако сте имали случаи да виждате искри или мътнини и при внезапно увеличение на размера и броя на мътнините.
- ако Ви е правена или запланувана операция на окото, в рамките на предшестващите или следващите четири седмици.
- ако имате тежка форма на ОЦРВ или ОРРВ (исхемична ОЦРВ или ОРРВ), не се препоръчва лечение с Eylea.

Освен това е важно да знаете, че

- безопасността и ефикасността на Eylea, когато се прилага в двете очи едновременно, не са изследвани и ако се използва по този начин, може да доведе до повишен риск от поява на нежелани реакции.
- инжектирането на Eylea може да предизвика повишаване на очното налягане (вътреочно налягане) при някои пациенти в рамките на 60 минути от инжектирането. Вашият лекар ще следи това след всяка инжекция.
- ако развие инфекция или възпаление в окото (ендофталмит) или други усложнения, може да почувствате болка или по-силен дискомфорт в окото, влошаващо се зачервяване на окото, замъглено или отслабено зрение и повишена чувствителност към светлина. Важно е всички симптоми да бъдат диагностицирани и лекувани възможно най-скоро.
- Вашият лекар ще провери дали имате други рискови фактори, които могат да увеличат възможността от разкъсване или отлепване на един от слоевете в задната част на окото

(отлепване или разкъсване на ретината и отлепване или разкъсване на пигментния епител на ретината), в който случай Eylea трябва да се прилага с повишено внимание.

- Eylea не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза не превишава потенциалния риск за плода.
- жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко три месеца след последната инжекция Eylea.

Системната употреба на инхибитори на VEGF, вещества, подобни на онези, които се съдържат в Eylea, е потенциално свързана с риск от кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове (артериални тромбоемболични събития), което може да доведе до сърдечен инфаркт или до инсулт. Съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Eylea в окото. Има ограничени данни за безопасността при лечение на пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ, които са имали инсулт или мини инсулт (преходна исхемична атака) или сърдечен инфаркт в рамките на последните 6 месеца. Ако някое от изброените се отнася за Вас, Eylea ще се прилага с повишено внимание.

Има ограничен опит с лечението на

- пациенти с ДМО вследствие на диабет тип I.
- диабетици с много високи средни нива на кръвна захар (HbA1c над 12%).
- диабетици с очно заболяване, причинено от диабета, наречено пролиферативна диабетна ретинопатия.

Липсва опит с лечение на

- пациенти с остри инфекции.
- пациенти с други очни заболявания като отлепване на ретината или дупка в макулата.
- диабетици с неконтролирано високо кръвно налягане.
- пациенти, които не са от азиатски произход, с миопична ХНВ.
- пациенти, лекувани преди за миопична ХНВ.
- пациенти с увреждане извън централната част на макулата (екстрафовеални лезии) за миопична ХНВ.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, Вашият лекар ще вземе предвид тази липса на информация при лечението Ви с Eylea.

Деца и юноши

Употребата на Eylea при деца или юноши на възраст под 18 години не е била проучвана, защото влажната ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ се срещат основно при възрастни. Поради това, няма съответна употреба в тази възрастова група.

Други лекарства и Eylea

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

- Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко три месеца след последната инжекция Eylea.
- Няма опит в използването на Eylea при бременни жени. Eylea не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не превишава потенциалния риск за плода. Ако сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди лечение с Eylea.

- Малки количества Eylea може да преминат в кърмата. Ефектите върху кърмените новородени/кърмачетата не са известни. Eylea не се препоръчва по време на кърмене. Ако сте кърмачка, обсъдете това с Вашия лекар преди лечение с Eylea.

Шофиране и работа с машини

След инжекцията с Eylea може да имате временни зрителни смущения. Не шофирайте и не работете с машини, докато те са налице.

Важна информация за някои съставки на Eylea

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как ще Ви бъде прилаган Eylea

Лекар с опит в прилагането на очни инжекции ще инжектира Eylea в окото Ви в асептични (чисти и стерилни) условия.

Препоръчителната доза е 2 mg афлиберцепт (0,05 ml).

Eylea се прилага като инжекция в окото (интравитреална инжекция).

Преди инжектирането Вашият лекар ще използва дезинфекциращо средство за внимателно почистване на окото Ви с цел предотвратяване на инфекция. Вашият лекар ще приложи и местна упойка, за да намали или предотврати всяка болка, която бихте могли да почувствате при инжектирането.

Влажна ВДМ

Пациенти с влажна ВДМ ще бъдат лекувани с една инжекция на месец в продължение на три последователни дози, последвани друга инжекция след допълнителни два месеца.

След това Вашият лекар ще реши дали интервалът между инжекциите може да се поддържа на два месеца или постепенно да се удължава с по 2 или 4 седмици, ако състоянието Ви е стабилно.

Ако състоянието Ви се влоши, интервалът между инжекциите може да бъде съкратен.

Не се налага да посещавате Вашия лекар между отделните инжекции, освен ако имате някакви проблеми или сте посъветвани от Вашия лекар.

Оток на макулата вследствие на ОРВ (ОРРВ или ОЦРВ)

Вашият лекар ще определи най-подходящата схема на лечение за Вас. Вие ще започнете лечение със серия от ежемесечни инжекции с Eylea.

Интервалът между две инжекции не трябва да бъде по-къс от един месец.

Вашият лекар може да реши да спре лечението с Eylea, ако състоянието Ви не се подобри при продължаване на лечението.

Вашето лечение ще продължи с ежемесечни инжекции, докато състоянието Ви стане стабилно. Може да са необходими три или повече ежемесечни инжекции.

Вашият лекар ще проследява Вашия отговор на лечението и може да продължи лечението чрез постепенно увеличаване на интервала между инжекциите, за да се поддържа стабилно състояние. Ако състоянието Ви започне да се влошава при по-дълъг интервал на лечение, Вашият лекар ще намали съответно интервала.

Въз основа на Вашия отговор на лечението, Вашият лекар ще реши какъв да е графикът на прегледите за проследяване и схемата на лечение.

Диабетен макулен оток (ДМО)

Пациенти с ДМО трябва да се лекуват с една инжекция месечно за първите пет последователни дози, последвани от една инжекция на всеки два месеца след това.

Интервалът на прилагане може да се запази веднъж на всеки два месеца или да се адаптира въз основа на прегледа на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши какъв да е графикът за проследяващи прегледи.

Вашият лекар може да реши да спре лечението с Eylea ако се установи, че нямате полза от продължително лечение.

Миопична ХНВ

Пациенти с миопична ХНВ ще бъдат лекувани само с една инжекция. Допълнителни инжекции ще Ви се поставят само, ако прегледите при Вашия лекар покажат, че състоянието Ви не се е подобрило.

Интервалът между две инжекции не трябва да бъде по-къс от един месец.

Ако заболяването Ви отшумява и след това се връща, Вашият лекар може да поднови лечението.

Вашият лекар ще определи графика на прегледите за проследяване.

Ако е пропусната доза Eylea

Запишете се за ново посещение за преглед и инжекция.

Ако сте спрели приема на Eylea

Консултирайте се с Вашия лекар преди да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потенциално могат да възникнат **алергични реакции** (реакции на свръхчувствителност). **Те могат да бъдат сериозни и да налагат да се свържете незабавно с Вашия лекар.**

При приложението на Eylea могат да се развият някои нежелани реакции, засягащи очите, които се дължат на процедурата на инжектиране. Някои от тях могат да бъдат **сериозни** и включват **слепота, сериозна инфекция или възпаление на окото** (ендофталмит), **отлепване, разкъсване или кървене на светлочувствителния слой в задната част на окото** (отлепване или разкъсване на ретината), **помътняване на лещата** (катаракта), **кръвоизлив в окото** (кръвоизлив в стъкловидното тяло), **отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото от ретината** (отлепване на стъкловидното тяло), **и повишаване на налягането в окото**, вижте точка 2. Тези сериозни нежелани реакции, засягащи очите, са се развили при по-малко от 1 на 1 900 инжекции в клиничните проучвания.

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако получите внезапно намаление на зрението, или засилване на болката и зачервяване на окото след инжекцията.

Списък на нежелани реакции

Следва списък на нежеланите реакции, които са съобщавани като вероятно свързани с процедурата на инжектиране или с лекарството. Моля, не се безпокойте, Вие може да не получите никоя от тях. Винаги обсъждайте всякакви подозирани нежелани реакции с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- влошаване на зрението
- кръвоизлив в задната част на окото (кръвоизлив в ретината)
- кръвясване на окото, причинено от кървене от малките кръвоносни съдове във външните слоеве на окото
- болка в окото

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- отлепване или разкъсване на един от слоевете в задната част на окото, което води до проблясъци с мътнини, понякога прогресиращи до загуба на зрението (разкъсване на ретиналния пигментен епител*/отлепване, отлепване на ретината/разкъсване)
- дегенерация на ретината (причинява нарушено зрение)
- кръвоизлив в окото (кръвоизлив в стъкловидното тяло)
- някои форми на замъгляване на лещата (катаракта)
- увреждане на предния слой на очната ябълка (роговицата)
- повишение на налягането в окото
- движещи се петна в зрителното поле (мътнини)
- отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото от ретината (отлепване на стъкловидното тяло, водещо до проблясъци с мътнини)
- усещане, че има нещо в окото
- повишено образуване на сълзи
- подуване на клепача
- кървене на мястото на инжектиране
- зачервяване на окото

* Състояния, за които е известно, че са свързани с влажна ВДМ; наблюдавани само при пациенти с влажна ВДМ.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)**
- сериозно възпаление или инфекция във вътрешността на окото (ендофталмит)

- възпаление на ириса или други части на окото (ирит, увеит, иридоциклит, тиндал в предната камера)
 - необичайно усещане в окото
 - дразнене на клепача
 - подуване на предния слой на очната ябълка (роговицата)
- ** Има съобщения за алергични реакции като обрив, сърбеж (пруритус), копривна треска (уртикария), както и няколко случая на тежки алергични (анафилактични/анафилактоидни) реакции.**

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- слепота
- помътняване на лещата поради травма (травматична катаракта)
- възпаление на подобното на желе вещество във вътрешността на окото
- гной в окото

В клиничните изпитвания се наблюдава повишена честота на кръвене от малките кръвоносни съдове във външните слоеве на окото (конюнктивален кръвоизлив) при пациенти с влажна ВДМ, приемащи лекарства за разреждане на кръвта. Тази повишена честота е сравнима между пациентите, лекувани с ранибизумаб и Eylea.

Системната употреба на инхибитори на VEGF, вещества, подобни на съдържащите се в Eylea, е потенциално свързана с риска от кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове (артериални тромбоемболични събития), което може да доведе до сърдечен инфаркт или до инсулт. Съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Eylea в окото.

Както при всички терапевтични протеини, при приложението на Eylea съществува възможност от имунна реакция (образуване на антитела).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eylea

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
- Неотвореният флакон може да се съхранява извън хладилник под 25°C до 24 часа.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eylea

- Активно вещество: афлиберцепт. Един флакон съдържа използваем обем от най-малко 0,1 ml, еквивалентни на най-малко 4 mg афлиберцепт. Един флакон съдържа доза от 2 mg афлиберцепт в 0,05 ml.
- Други съставки: полисорбат 20 (Е 432), натриев дихидрогенфосфат монохидрат (за корекция на рН), динатриев хидрогенфосфат хептахидрат (за корекция на рН), натриев хлорид, захароза, вода за инжекции.

Как изглежда Eylea и какво съдържа опаковката

Eylea е инжекционен разтвор (инжекция) във флакон. Разтворът е безцветен до бледо жълт. Опаковка от 1 флакон + 1 филтърна игла.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Флаконът трябва да се използва само за лечение на едно око.

Флаконът съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml). Излишното количество трябва да се отстрани преди приложение.

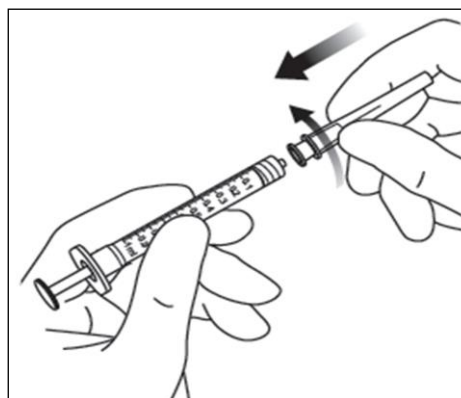
Разтворът трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна в цвета или всякаква промяна във външния вид преди приложение. В случай че се наблюдават такива, лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

Неотвореният флакон може да се съхранява на извън хладилник под 25°C до 24 часа. След отваряне на флакона работете в асептични условия.

За интравитреално инжектиране трябва да се използва 30 G x 12 mm инжекционна игла.

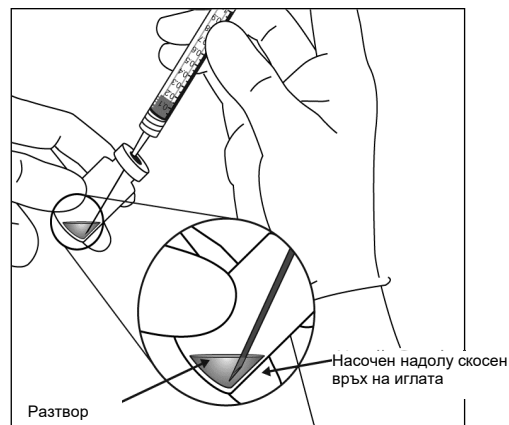
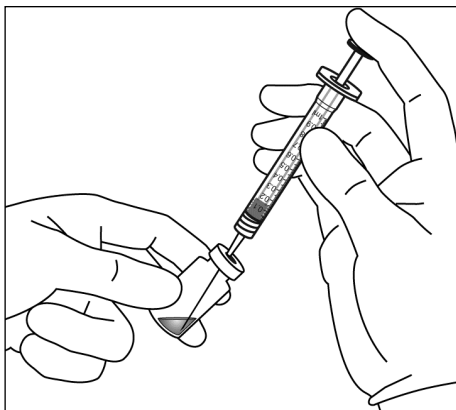
Указания за употреба на флакона:

1. Отстранете пластмасовата капачка и дезинфекцирайте външната част на гумената запушалка на флакона.
2. Закрепете 5-микронната филтърна игла 18 G, предоставена в картонената опаковка, към стерилна спринцовка луер-лок с обем 1 ml.

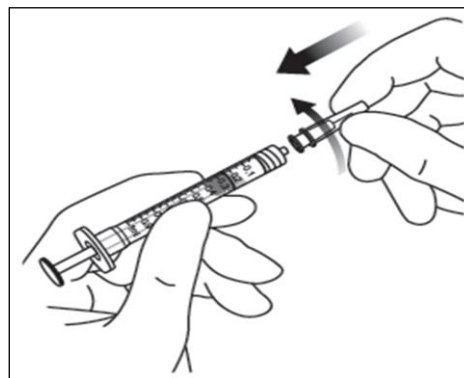


3. Въведете филтърната игла в центъра на запушалката на флакона, докато иглата влезе изцяло във флакона и върхът докосне дъното или долния ръб на флакона.

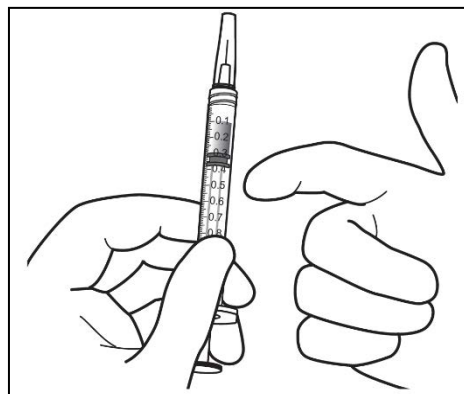
4. Като използвате асептична техника, изтеглете цялото съдържание на флакона с Eulea в спринцовката, държейки флакона в изправено положение, леко наклонен с цел улесняване на пълното изтегляне. За възпрепятстване навлизането на въздух, скосеният връх на филтърната игла трябва да е потопен в течността. Продължавайте да наклонявате флакона по време на изтеглянето, като запазвате края на филтърната игла, потопен в течността.



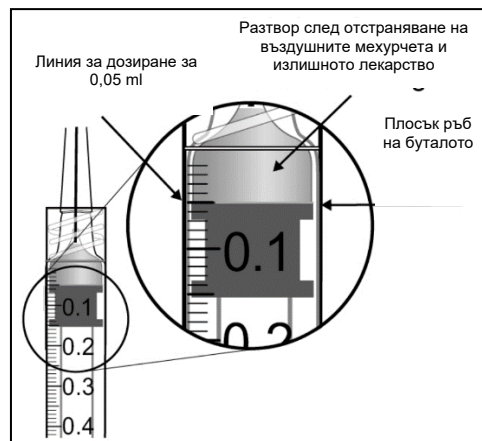
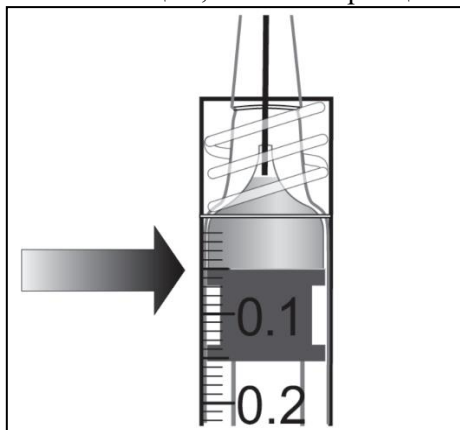
5. Уверете се, че буталото е изтеглено достатъчно назад, когато изпразвате флакона, за да изпразните напълно филтърната игла.
6. Отстранете филтърната игла и я изхвърлете по правилен начин. Забележка: Филтърната игла не трябва да се използва за интравитреално инжектиране.
7. Използвайки асептична техника, завийте плътно инжекционната игла с размер 30 G x 12 mm към луер-лок върха на спринцовката.



8. Като държите спринцовката с насочена нагоре игла, я проверете за наличие на мехурчета. Ако има мехурчета, внимателно потупайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част.



9. Отстранете всички мехурчета и изтласкайте излишния лекарствен продукт, като бавно натискате буталото, така че плоският ръб на буталото да се подравни с линията, обозначаваща 0,05 ml на спринцовката.



10. Флаконът е само за еднократна употреба. Многократно прилагане на дози от един флакон може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за пациента

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор афлиберцепт (aflibercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Eylea и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Eylea
3. Как ще Ви бъде прилаган Eylea
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eylea
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eylea и за какво се използва

Какво представлява Eylea

Eylea съдържа активното вещество афлиберцепт. То принадлежи към група лекарства, наречени антинеоваскуляризиращи средства.

Вашият лекар ще инжектира Eylea в окото Ви за лечение на нарушения на очите при възрастни, наречени:

- влажна възрастоовообусловена дегенерация на макулата (влажна ВДМ),
- зрително увреждане, дължащо се на диабетен макулен оток (ДМО).

Тези нарушения засягат макулата. Макулата е централната част на чувствителната към светлина мембрана в задната част на окото. Тя отговаря за ясното зрение.

Влажна ВДМ възниква, когато под макулата се образуват и разрастват абнормни кръвоносни съдове. От абнормните кръвоносни съдове може да изтича течност или кръв в окото. Кръвоносните съдове, от които изтича течност, причиняват оток на макулата и ДМО. И двете нарушения могат да окажат въздействие върху Вашето зрение.

Как действа Eylea

Eylea спира растежа на нови абнормни кръвоносни съдове в окото. Eylea може да помогне за стабилизиране, а често и да подобри зрението.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Eylea

Няма да получите Eylea, ако:

- сте алергични към афлиберцепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- имате инфекция в окото или около него.
- имате болка или зачервяване в окото (тежко очно възпаление).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, **преди да получите Eylea**, ако:

- имате глаукома – очно заболяване, породено от високо налягане в окото.
- сте имали случаи да виждате проблясъци или тъмни плаващи петна и ако размерът или броят им внезапно се увеличи.
- сте имали очна операция през последните 4 седмици или такава операция е планирана през следващите 4 седмици.

Трябва да кажете на Вашия лекар **незабавно, ако** развиете:

- зачервяване на окото
- болка в окото
- увеличаващ се дискомфорт
- замъглено или влошено зрение
- повишена чувствителност към светлина

Това може да са симптоми за възпаление или инфекция и Вашият лекар може да спре да Ви прилага Eylea.

Освен това е важно да знаете, че:

- безопасността и ефикасността на Eylea, когато се прилага в двете очи едновременно, не са проучени и такава употреба може да повиши риска от поява на нежелани реакции.
- инжектирането на Eylea може да предизвика повишаване на очното налягане при някои пациенти в рамките на 60 минути от инжектирането. Вашият лекар ще следи това след всяка инжекция.
- Вашият лекар ще провери за други рискови фактори, които могат да увеличат възможността за разкъсване или отлепване на един от слоевете в задната част на окото. В такива случаи Вашият лекар ще Ви прилага Eylea с повишено внимание.
- жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективни средства за предпазване от бременност по време на лечението и най-малко 4 месеца след последната инжекция Eylea.

Употребата на вещества, подобни на онези, които се съдържат в Eylea, е потенциално свързана с риск от кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове, което може да доведе до инфаркт или до инсулт. Теоретично това би могло да се случи след инжектиране на Eylea в окото. Ако сте имали инсулт, мини инсулт или инфаркт в рамките на последните 6 месеца, Вашият лекар ще Ви прилага Eylea с повишено внимание.

Деца и юноши

Употребата на Eylea при деца или юноши на възраст под 18 години не е проучена, защото заболяването, за което това лекарство е показано, се среща основно при възрастни. Поради това няма съответна употреба в тази възрастова група.

Други лекарства и Eylea

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективни средства за предпазване от бременност по време на лечението и най-малко 4 месеца след последната инжекция Eylea.
- Има ограничен опит от употребата на Eylea при бременни жени. Жените не трябва да получават Eylea по време на бременност, освен ако потенциалната полза за жената не превишава потенциалния риск за плода.
- Малки количества Eylea може да преминат в кърмата. Ефектите върху кърмените новородени/кърмачетата не са известни. Eylea не се препоръчва по време на кърмене.

Поради това, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да получите това лекарство.

Шофиране и работа с машини

След получаването на Eylea може да имате временни проблеми със зрението. Не шофирайте и не работете с машини, докато те продължават.

3. Как ще бъде прилаган Eylea

Препоръчителната доза е 8 mg афлиберцепт на инжекция.

- Ще получавате 1 инжекция всеки месец за първите 3 месеца.
- След това може да получавате инжекции през интервал до 5 месеца. Вашият лекар ще реши каква да е честотата въз основа на състоянието на окото Ви.

Начин на приложение

Вашият лекар ще инжектира Eylea в окото Ви (интравитреална инжекция).

Преди инжектирането Вашият лекар ще използва дезинфекциращо средство за внимателно почистване на окото Ви с цел предотвратяване на инфекция. Вашият лекар ще Ви капне една капка в окото (местна упойка), за да го обезчувстви и да намали или предотврати болката от инжекцията.

Ако сте пропуснали доза Eylea

Запишете се за ново посещение при Вашия лекар възможно най-скоро.

Преди да спрете лечението с Eylea

Говорете с Вашия лекар, преди да спрете лечението. Спирането на лечението може да повиши риска от загуба на зрението и зрението Ви може да се влоши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции от инжектирането на Eylea възникват или от самото лекарство, или от процедурата на инжектиране и главно засягат окото.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Свържете се с Вашия лекар веднага, ако имате някое от следните:

- честа нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 10 души
 - помътняване на лещата (катаракта)
 - кървене в задната част на окото (ретиална хеморагия)
 - повишение на налягането в окото
 - кървене във вътрешността на окото (витреална хеморагия)
- нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 100 души
 - някои форми на помътняване на лещата (субкапсуларна/нуклеарна катаракта)
 - отлепване, разкъсване или кървене на светлочувствителния слой в задната част на окото, което води до проблясъци и мътнини, понякога прогресиращи до загуба на зрение (отлепване или разкъсване на ретината).

Други възможни нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- алергични реакции
- движещи се петна в зрителното поле (мътнини в стъкловидното тяло)
- отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото (отлепване на стъкловидното тяло)
- намалена зрителна острота
- болка в окото
- кървене във вътрешността на окото (конюнктивален кръвоизлив)
- увреждане на прозрачния слой на очната ябълка пред ириса (точковиден кератит, корнеална абразия)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- отлепване или разкъсване на един от слоевете в задната част на окото, което води до проблясъци с мътнини, понякога прогресиращи до загуба на зрението (разкъсване/отлепване на ретиалния пигментен епител)
- възпаление на ириса, на други части на окото или на подобното на желе вещество във вътрешността на окото (увеит, ирит, иридоциклит, витреит)
- някои форми на замъгляване на лещата (кортикална катаракта)
- увреждане на предния слой на очната ябълка (ерозия на роговицата)
- замъглено зрение
- болка в окото на мястото на инжектиране
- усещане, че има нещо в окото
- повишено образуване на сълзи
- кървене на мястото на инжектиране
- зачервяване на окото
- подуване на клепача
- зачервяване на окото (очна хиперемия)
- дразнене на мястото на инжектиране

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- подуване на предния слой на очната ябълка (оток на роговицата)
- помътняване на лещата (катаракта)
- дегенерация на светлочувствителния слой в задната част на окото (дегенерация на ретината)
- дразнене на клепача

Освен горепосочените може да възникнат следните нежелани реакции, въпреки че не са съобщавани в клинични проучвания:

- необичайно усещане в окото
- увреждане на повърхността на прозрачния слой в предната част на окото (дефект на епитела на роговицата)
- възпаление на други части на окото (тиндал в предната камера)
- сериозно възпаление или инфекция във вътрешността на окото (ендофталмит)
- слепота
- помътняване на лещата поради увреждане (травматична катаракта)
- гной в окото (хипопион)
- тежки алергични реакции

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eylea

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Неотвореният флакон може да се съхранява извън хладилник под 25°C до 24 часа.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eylea

- Активно вещество: афлиберцепт. 1 ml разтвор съдържа 114,3 mg афлиберцепт. Всеки флакон съдържа 0,263 ml. Това осигурява използваемо количество за доставяне на единична доза от 0,07 ml, съдържащи 8 mg афлиберцепт.
- Други съставки: захароза, аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

Как изглежда Eylea и какво съдържа опаковката

Eylea е инжекционен разтвор (инжекция). Разтворът е безцветен до бледожълт.

Опаковка: 1 флакон + 1 филтърна игла.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производитель
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

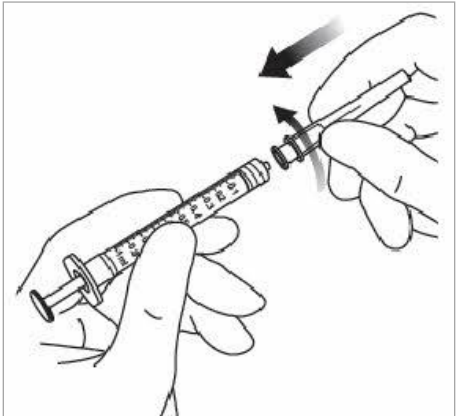
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

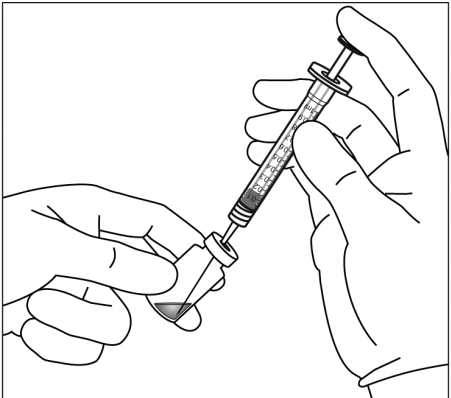
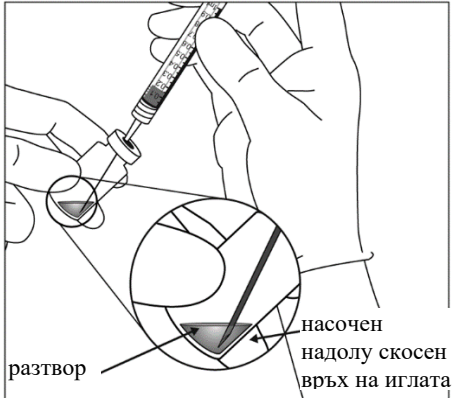
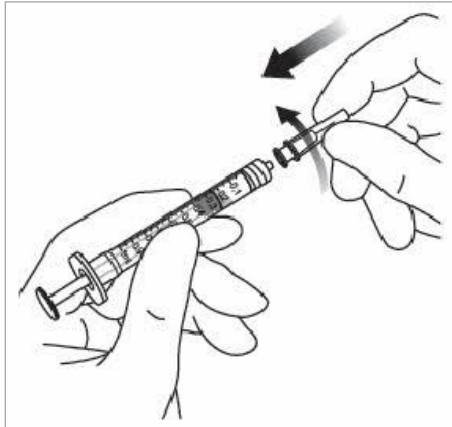
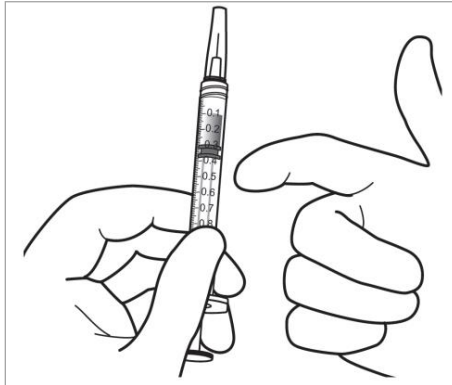
Флаконът е само за еднократна употреба в едно око. Изтеглянето на множество дози от един флакон може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.

Да не се използва, ако опаковката или нейните компоненти са с изтекъл срок на годност, увредени или подправени.

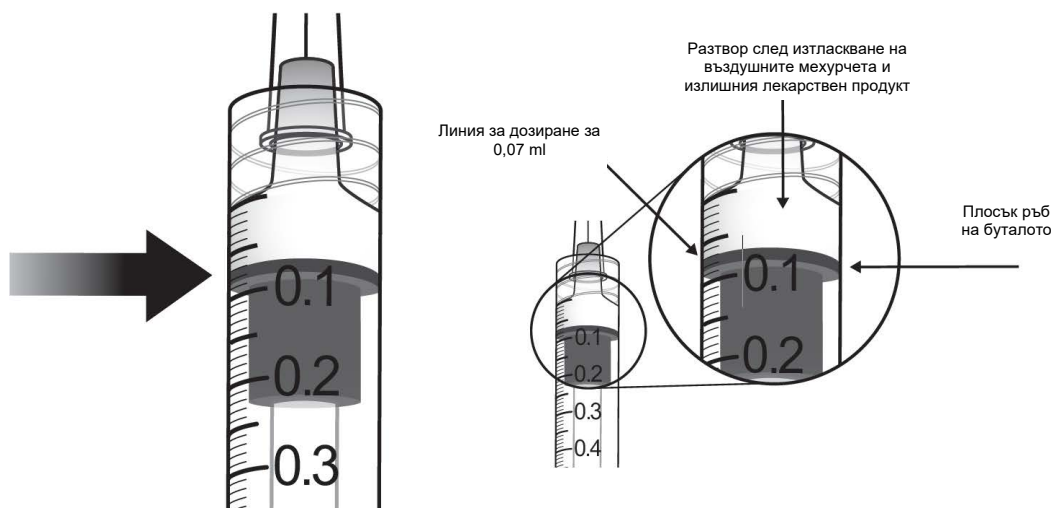
Проверете етикета на флакона, за да се уверите, че количеството на активното вещество в дозова единица на Eylea съответства на това, което възнамерявате да използвате. Дозата от 8 mg изисква използване на флакона Eylea 114,3 mg/ml.

Интравитреалното инжектиране трябва да се извършва с инжекционна игла 30 G × 1/2 mm (не е включена). Използването на по-малка игла (по-голямо G) от препоръчителната инжекционна игла 30 G × 12 mm може да доведе до увеличено инжекционно налягане.

1.	Преди приложение огледайте визуално инжекционния разтвор. Не използвайте флакона, ако има видими частици, помътняване или промяна в цвета.	
2.	Отстранете пластмасовата капачка и дезинфекцирайте външната част на гумената запушалка на флакона.	
3.	Използвайте асептична техника, за да извършите стъпки 3-10. Закрепете филтърната игла, предоставена в картонената опаковка, към стерилна спринцовка луер-лок с обем 1 ml.	

4.	Въведете филтърната игла в центъра на запушалката на флакона, докато иглата влезе изцяло във флакона и върхът докосне дъното или долния ръб на флакона.	
5.	Изтеглете цялото съдържание на флакона с Eulea в спринцовката, държейки флакона в изправено положение, леко наклонен с цел улесняване на пълното изтегляне. За възпрепятстване навлизането на въздух скосеният връх на филтърната игла трябва да е потопен в течността. Продължавайте да наклонявате флакона по време на изтеглянето, като държите скосения връх на филтърната игла, потопен в течността.	
		
6.	Когато изпразвате флакона, се уверете, че буталото е изтеглено достатъчно назад, за да изпразните напълно филтърната игла. След поставянето на инжекцията неизползваният продукт трябва да се изхвърли.	
7.	Отстранете филтърната игла и я изхвърлете по правилен начин. Забележка: Филтърната игла не трябва да се използва за интравитреалното инжектиране.	
8.	Завийте плътно инжекционната игла 30 G × 12 mm към луер-лок върха на спринцовката.	
9.	Като държите спринцовката с насочена нагоре игла, я проверете за наличие на мехурчета. Ако има мехурчета, внимателно потупайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част.	

- 10 За да отстраните всички мехурчета и да изтласкате излишния лекарствен продукт, бавно натиснете буталото така, че плоският ръб на буталото да се подравни с делението, обозначаващо **0,07 ml** на спринцовката.



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за пациента

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка афлиберцепт (aflibercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Eylea и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Eylea
3. Как ще Ви бъде прилаган Eylea
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eylea
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eylea и за какво се използва

Какво представлява Eylea

Eylea съдържа активното вещество афлиберцепт. То принадлежи към група лекарства, наречени антинеоваскуляризиращи средства.

Вашият лекар ще инжектира Eylea в окото Ви за лечение на нарушения на очите при възрастни, наречени:

- влажна възрастоовообусловена дегенерация на макулата (влажна ВДМ),
- зрително увреждане, дължащо се на диабетен макулен оток (ДМО).

Тези нарушения засягат макулата. Макулата е централната част на чувствителния към светлина слой в задната част на окото. Тя отговаря за ясното зрение.

Влажна ВДМ възниква, когато под макулата се образуват и разрастват абнормни кръвоносни съдове. От абнормните кръвоносни съдове може да изтича течност или кръв в окото. Кръвоносните съдове, от които изтича течност, причиняват оток на макулата и ДМО. И двете нарушения могат да окажат въздействие върху Вашето зрение.

Как действа Eylea

Eylea спира растежа на нови абнормни кръвоносни съдове в окото. Eylea може да помогне за стабилизиране, а често и да подобри зрението.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Eylea

Няма да получите Eylea, ако:

- сте алергични към афлиберцепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- имате инфекция в окото или около него.

- имате болка или зачервяване в окото (тежко очно възпаление).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, **преди да получите Eylea**, ако:

- имате глаукома – очно заболяване, причинено от високо налягане в окото.
- сте имали случаи да виждате проблясъци или тъмни плаващи петна и ако размерът или броят им внезапно се увеличи.
- сте имали очна операция през последните 4 седмици или такава операция е планирана през следващите 4 седмици.

Трябва да кажете на Вашия лекар **незабавно, ако** развиете:

- зачервяване на окото
- болка в окото
- увеличаващ се дискомфорт
- замъглено или влошено зрение
- повишена чувствителност към светлина

Това може да са симптоми за възпаление или инфекция и Вашият лекар може да спре да Ви прилага Eylea.

Освен това е важно да знаете, че:

- безопасността и ефикасността на Eylea, когато се прилага в двете очи едновременно, не са проучени и такава употреба може да повиши риска от поява на нежелани реакции.
- инжектирането на Eylea може да предизвика повишаване на очното налягане при някои пациенти в рамките на 60 минути от инжектирането. Вашият лекар ще следи това след всяка инжекция.
- Вашият лекар ще провери за други рискови фактори, които могат да увеличат възможността за разкъсване или отлепване на един от слоевете в задната част на окото. В такива случаи Вашият лекар ще Ви прилага Eylea с повишено внимание.
- жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективни средства за предпазване от бременност по време на лечението и най-малко 4 месеца след последната инжекция Eylea.

Употребата на вещества, подобни на онези, които се съдържат в Eylea, е потенциално свързана с риск от образуване на кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове, което може да доведе до инфаркт или до инсулт. Теоретично това би могло да се случи след инжектиране на Eylea в окото. Ако сте имали инсулт, мини инсулт или инфаркт в рамките на последните 6 месеца, Вашият лекар ще Ви прилага Eylea с повишено внимание.

Деца и юноши

Употребата на Eylea при деца или юноши на възраст под 18 години не е проучена, защото заболяването, за което това лекарство е показано, се среща основно при възрастни. Поради това няма съответна употреба в тази възрастова група.

Други лекарства и Eylea

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективни средства за предпазване от бременност по време на лечението и най-малко 4 месеца след последната инжекция Eylea.

- Има ограничен опит от употребата на Eylea при бременни жени. Жените не трябва да получават Eylea по време на бременност, освен ако потенциалната полза за жената превишава потенциалния риск за плода.
 - Малки количества Eylea може да преминат в кърмата. Ефектите върху кърмените новородени/кърмачетата не са известни. Eylea не се препоръчва по време на кърмене.
- Поради това, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да получите това лекарство.

Шофиране и работа с машини

След получаването на Eylea може да имате временни проблеми със зрението. Не шофирайте и не работете с машини, докато те продължават.

3. Как ще бъде прилаган Eylea

Препоръчителната доза е 8 mg афлиберцепт на инжекция.

- Ще получавате 1 инжекция всеки месец за първите 3 месеца.
- След това може да получавате инжекции през интервал до 5 месеца. Вашият лекар ще реши каква да е честотата въз основа на състоянието на окото Ви.

Начин на приложение

Вашият лекар ще инжектира Eylea в окото Ви (интравитреална инжекция).

Преди инжектирането Вашият лекар ще използва дезинфекциращо средство за внимателно почистване на окото Ви с цел предотвратяване на инфекция. Вашият лекар ще Ви капне една капка в окото (местна упойка), за да го обезчувстви и да намали или предотврати болката от инжекцията.

Ако сте пропуснали доза Eylea

Запишете се за ново посещение при Вашия лекар възможно най-скоро.

Преди да спрете лечението с Eylea

Говорете с Вашия лекар, преди да спрете лечението. Спирането на лечението може да повиши риска от загуба на зрението и зрението Ви може да се влоши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции от инжектирането на Eylea възникват или от самото лекарство, или от процедурата на инжектиране и главно засягат окото.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Свържете се с Вашия лекар веднага, ако имате някое от следните:

- честа нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 10 души
 - помътняване на лещата (катаракта)
 - кръвене в задната част на окото (ретиална хеморагия)

- повишение на налягането в окото
- кръвене във вътрешността на окото (витреална хеморагия)
- нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 100 души
 - някои форми на помътняване на лещата (субкапсуларна/нуклеарна катаракта)
 - отлепване, разкъсване или кръвене на светлочувствителния слой в задната част на окото, което води до проблясъци и мътнини, понякога прогресиращи до загуба на зрение (отлепване или разкъсване на ретината).

Други възможни нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- алергични реакции
- движещи се петна в зрителното поле (мътнини в стъкловидното тяло)
- отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото (отлепване на стъкловидното тяло)
- намалена зрителна острота
- болка в окото
- кръвене във вътрешността на окото (конюнктивален кръвоизлив)
- увреждане на прозрачния слой на очната ябълка пред ириса (точковиден кератит, корнеална абразия)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- отлепване или разкъсване на един от слоевете в задната част на окото, което води до проблясъци с мътнини, понякога прогресиращи до загуба на зрението (разкъсване/отлепване на ретиналния пигментен епител)
- възпаление на ириса, на други части на окото или на подобното на желе вещество във вътрешността на окото (увеит, ирит, иридоциклит, витреит)
- някои форми на помътняване на лещата (кортикална катаракта)
- увреждане на предния слой на очната ябълка (ерозия на роговицата)
- замъглено зрение
- болка в окото на мястото на инжектиране
- усещане, че има нещо в окото
- повишено образуване на сълзи
- кръвене на мястото на инжектиране
- зачервяване на окото
- подуване на клепача
- зачервяване на окото (очна хиперемия)
- дразнене на мястото на инжектиране

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- подуване на предния слой на очната ябълка (оток на роговицата)
- помътняване на лещата (катаракта)
- дегенерация на светлочувствителния слой в задната част на окото (дегенерация на ретината)
- дразнене на клепача

Освен горепосочените може да възникнат следните нежелани реакции, въпреки че не са съобщавани в клинични проучвания:

- необичайно усещане в окото
- увреждане на повърхността на прозрачния слой в предната част на окото (дефект на епитела на роговицата)
- възпаление на други части на окото (тиндал в предната камера)
- сериозно възпаление или инфекция във вътрешността на окото (ендофталмит)

- слепота
- помътняване на лещата поради увреждане (травматична катаракта)
- гной в окото (хипопион)
- тежки алергични реакции

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eylea

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в нейния блистер и в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Преди употреба неотвореният блистер може да се съхранява извън хладилник под 25 °C до 24 часа.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eylea

- Активно вещество: афлиберцепт. 1 ml разтвор съдържа 114,3 mg афлиберцепт. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,184 ml. Това осигурява използваемо количество за доставяне на единична доза от 0,07 ml, съдържащи 8 mg афлиберцепт.
- Други съставки: захароза, аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

Как изглежда Eylea и какво съдържа опаковката

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка е инжекционен разтвор (инжекция). Разтворът е безцветен до бледожълт.
Опаковка: 1 предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

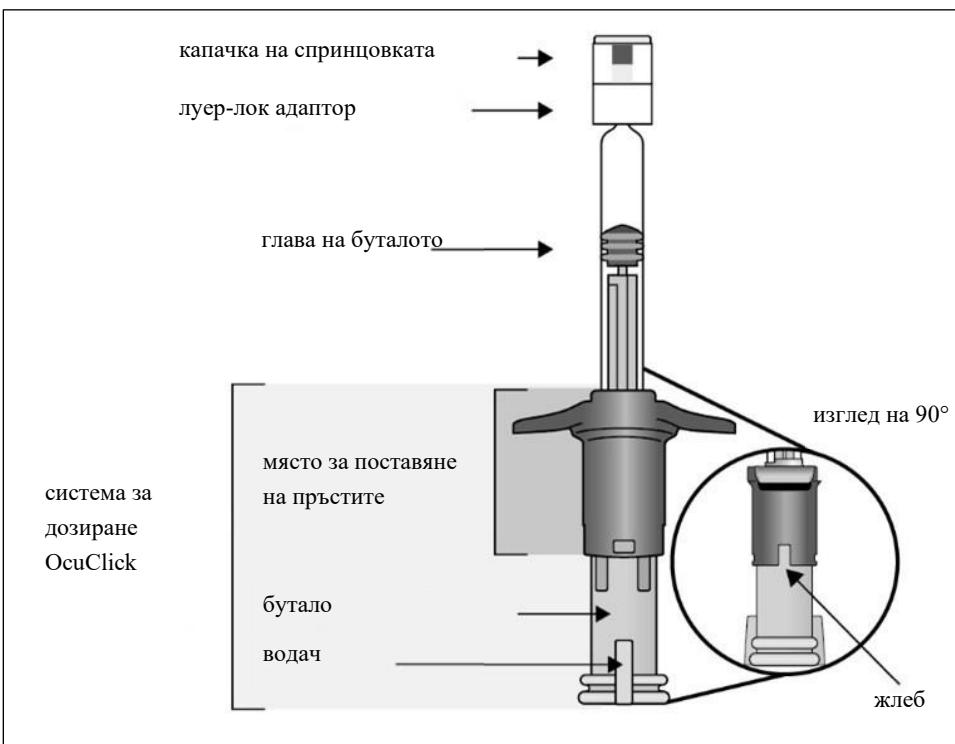
Предварително напълнената спринцовка със система за дозиране OcuClick е само за еднократна употреба в едно око. Изтеглянето на няколко дози от една предварително напълнена спринцовка със система за дозиране OcuClick може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.

Да не се използва, ако опаковката или нейните компоненти са с изтекъл срок на годност, повредени или отворени. Проверете етикета на предварително напълнената спринцовка със система за дозиране OcuClick, за да се уверите, че количеството на активното вещество в дозова единица на Eylea съответства на това, което възнамерявате да използвате. Дозата от 8 mg изисква използване на Eylea 114,3 mg/ml предварително напълнена спринцовка.

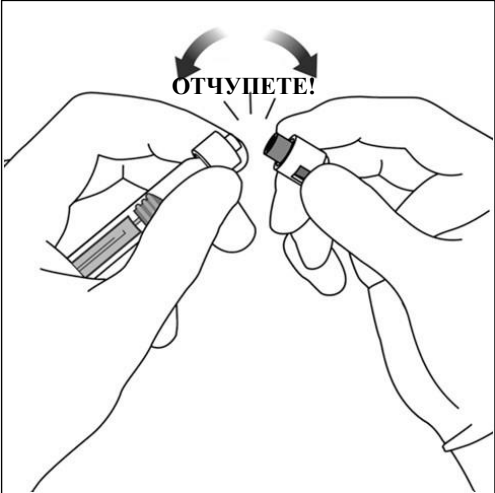
Интравитреалното инжектиране трябва да се извършва с инжекционна игла 30 G × 12 mm (не е включена).

Използването на по-малка игла (по-голямо G) от препоръчителната инжекционна игла 30 G × 12 mm може да доведе до увеличено инжекционно налягане.

Описание на предварително напълнена спринцовка с интегрирана система за дозиране OcuClick

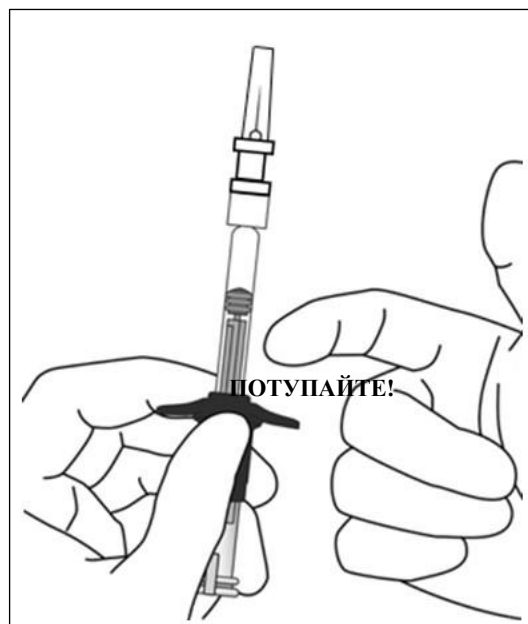


1.	Пригответе се Когато сте готови за приложение на Eylea 114,3 mg/ml, отворете картонената опаковка и извадете стерилния блистер. Внимателно отворете блистера, осигурявайки стерилността на съдържанието му. Дръжте спринцовката в стерилното гнездо, докато не се подготвите за прокрепването на иглата. Използвайте асептична техника, за да извършите стъпки 2-9.
2.	Извадете спринцовката Извадете спринцовката от стерилния блистер.
3.	Огледайте спринцовката и инжекционния разтвор Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако: - има видими частици, помътняване или промяна в цвета - някаква част от предварително напълнената спринцовка със система за дозиране OcuClick е повредена или разхлабена - капачката на спринцовката не е свързана с луер-лок адаптора.

4.	Отчупете капачката на спринцовката За да отчупите (не отвивайте) капачката на спринцовката, дръжте спринцовката в едната ръка, а капачката на спринцовката с палеца и показалеца на другата ръка. Забележка: Не изтегляйте буталото. 
5.	Прикрепете игла Завийте плътно инжекционната игла 30 G × 12 mm към върха на спринцовката с луер-лок адаптора. 

6. Отстранете въздушните мехурчета

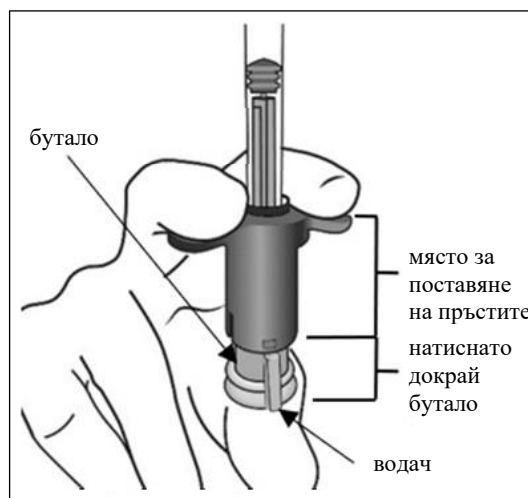
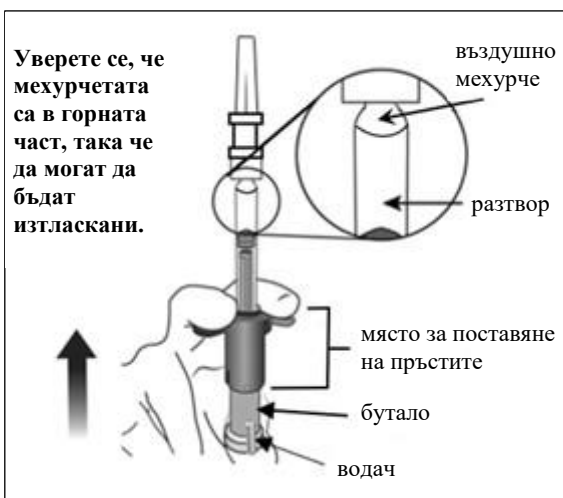
Като държите спринцовката с насочена нагоре игла, я проверете за наличие на въздушни мехурчета. Ако има въздушни мехурчета, внимателно потупайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част.

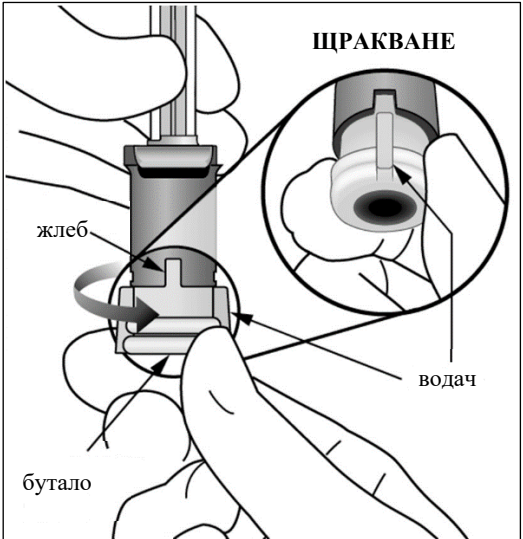
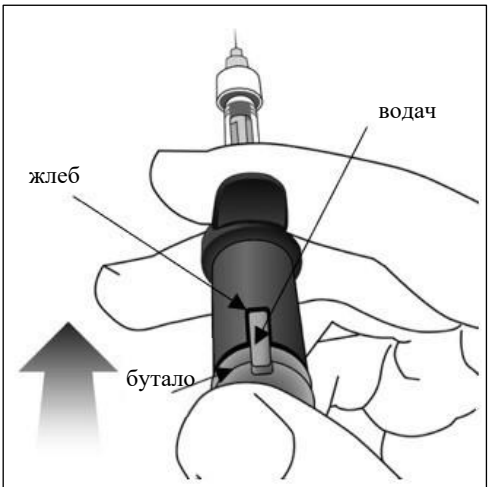


7. Изтласкайте въздуха и излишния обем за зареждане

Спринцовката няма линия за дозата, тъй като е предназначена за механично задаване на дозата, както е описано в стъпките по-долу.

Зареждането и задаването на дозата трябва да се прави с помощта на следните стъпки. За да отстраните всички мехурчета и да изтласкате излишния лекарствен продукт, бавно натиснете буталото (изображението вляво по-долу), докато спре, т.е. когато водачът върху буталото достигне до мястото за поставяне на пръстите (изображението вдясно по-долу).



8.	Задайте дозата Завъртете края на буталото на 90 градуса по посока на часовниковата стрелка или обратно на часовниковата стрелка, докато водачът на буталото се изравни с жлеба. Може да чуете щракване. Забележка: Сега устройството е готово за приложение на дозата. Не натискайте буталото преди въвеждането в окото. 
9.	Приложете инжекцията Въведете иглата в мястото на инжектиране в окото. Инжектирайте разтвора, като натиснете буталото, докато спре, т.е. докато водачът е изцяло в жлеба. Не натискайте допълнително, след като водачът е в жлеба. Нормално е да видите малко количество остатъчен разтвор, останал в спринцовката. 
10.	Предварително напълнената спринцовка е за приложение на единична доза и само за еднократна употреба. След инжекцията изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.