

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg aflibercept* 1 ml oldatos injekciónként.

90 mikroliter előretöltött fecskendőnként, amely 3,6 mg afliberceptnek felel meg. Ez egyszeri hasznos adagként 50 mikroliter beadását teszi lehetővé, amely 2 mg afliberceptet tartalmaz.

*Fúziós fehérje, amely a humán VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza, és amelyet kínai hörcsög K1 petesejtékben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Az oldat átlátszó, színtelen vagy halványsárga és izoozmotikus.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Eylea felnőtteknél a következők kezelésére javallott

- neovasculáris (nedves) időskori macula-degeneratio (AMD) (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés retinalis vena oclusio (RVO – retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében kialakult macula oedema miatt (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés diabeteses macula oedema (DMO) következtében (lásd 5.1 pont)
- myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV) miatti látásromlás (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Eylea kizárólag intravitrealis injekciózásra használható.

Az Eylea-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Adagolás

Nedves AMD

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 50 mikroliternek felel meg.

Az Eylea kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, három egymást követő adagig, amelyet aztán 2 havonta egy injekció beadása követ. Az egyes injekciók beadása között nem szükséges a beteg havi ellenőrző vizsgálata.

Az Eylea-val végzett kezelés első 12 hónapja után, a látási és/vagy anatómiai eredmények alapján, a kezelések közötti időintervallum növelhető, például kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint, amelyben a kezelések között eltelt időtartamot fokozatosan növelik mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények állandóak maradnak. A rendelkezésre álló adatok ugyanakkor nem elegendőek ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni ezen időtartamok hosszára vonatkozóan. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően csökkenteni kell.

Ezért ebben az esetben a kezelőorvos határozza meg az ellenőrző vizsgálatok idejét, amelyek lehetnek az injekciók beadásánál gyakrabban.

Macula oedema RVO (retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 50 mikroliternek felel meg.

A kezdő injekciót követően a kezelést havonta egyszer adják. Két adag beadása közötti intervallum nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Amennyiben a látási és anatómiai eredmények azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezeléstől, az Eylea alkalmazását abba kell hagyni.

A havonta egyszer történő kezelést a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel. Három vagy több egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

A kezelés ezt követően a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint folytatható, a kezelések közötti időszak fokozatos növelésével mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények stabilak maradnak, azonban a rendelkezésre álló adatok nem elegendőek ahhoz, hogy következtetni lehessen a kezelések közötti intervallumok hosszára. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések közötti intervallumot ennek megfelelően csökkenteni kell.

A monitorozást és a kezelési rendet a kezelőorvosnak kell a beteg kezelésre adott egyéni válaszreakciója alapján meghatározni.

A betegségaktivitás monitorozásának része lehet a klinikai vizsgálat, valamint a funkcionális vagy képalkotó módszerek alkalmazása (pl. optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Diabeteses macula oedema

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 50 mikroliternek felel meg.

Az Eylea kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, öt egymást követő adagig, amelyet aztán 2 havonta egy injekció beadása követ. Az egyes injekciók beadása között nincs szükség ellenőrző vizsgálatra.

Az Eylea-val végzett kezelés első 12 hónapja után, a látási és/vagy anatómiai eredmények alapján, a kezelések közötti időintervallum növelhető, például kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint, amelyben a kezelések között eltelt időtartamot fokozatosan növelik mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények állandóak maradnak. A rendelkezésre álló adatok ugyanakkor nem elegendőek ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni ezen időtartamok hosszára vonatkozóan. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően csökkenteni kell.

Ezért ebben az esetben a kezelőorvos határozza meg az ellenőrző vizsgálatok idejét, amelyek lehetnek az injekciók beadásánál gyakrabban.

Ha a látási és anatómiai eredmények alapján a betegnek nem származik előnye a kezelés folytatásából, az Eylea kezelést abba kell hagyni.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept egyszeri intravitrealis injekcióban, amely 50 mikroliternek felel meg.

További adagok adhatók, ha a látási és/vagy az anatómiai eredmények alapján a betegség továbbra is fennáll. A kiújulás ugyanúgy kezelendő, mint az újonnan megnyilvánuló betegség.

Az ellenőrzések gyakoriságát a kezelőorvosnak kell meghatározni.

A két dózis között eltelt idő nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Különleges betegcsoportok

Máj- és/vagy vesekárosodás

Az Eylea-val nem végeztek specifikus vizsgálatokat máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az Eylea adagjának módosítása lenne szükséges ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

Időskorú betegek

Különleges megfontolások nem szükségesek. DMO-ban szenvedő, 75 évesnél idősebb betegekkel kevés a tapasztalat.

Gyermekek és serdülők

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Az Eylea-nak gyermekek esetében a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV javallatokra nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az intravitrealis injekciózást ebben jártas szakorvosnak kell végeznie az egészségügyi normáknak és a vonatkozó irányelveknek megfelelően. Általánosságban elmondható, hogy megfelelő anesztéziát és aszepszist kell biztosítani, beleértve a széles spektrumú mikrobicid anyagok lokális alkalmazását is (pl. povidon-jodid a szem körüli bőrön, a szemhéjon és a szemfelszínen). A sebészi kézfertőtlenítés, steril kesztyű, steril kendő és steril szemháj terpesztő (speculum vagy egyenértékű műszer) alkalmazása javasolt.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött, az üvegtestbe kell szúrni, elkerülve a vízszintes meridiánt, a bulbus középpontja felé irányítva. Ezután kerül beadásra a 0,05 ml injekciós térfogat; az egymást követő injekciókat különböző sclera-pontokon kell beszúrni.

Közvetlenül az intravitrealis injekciózás után ellenőrizni kell, hogy nem emelkedett-e a beteg szemnyomása. Ennek megítélésére alkalmas módszer a látóidegfő (papilla) perfúziójának vizsgálata vagy tonometria végzése. Amennyiben szükséges, a paracentesishez használatos steril műszereknek rendelkezésre kell állniuk.

Az intravitrealis injekciózást követően a beteget tájékoztatni kell, hogy haladéktalanul jelezze, ha endophthalmitisre utaló tünetet észlel (pl. szemfájdalom, vörös szem, fénykerülés, homályos látás).

Minden egyes előretöltött fecskendőt csakis egyetlen szem kezelésére szabad alkalmazni.

Az előretöltött fecskendő az ajánlott 2 mg aflibercept adagnál többet tartalmaz. Nem szabad a fecskendő teljes térfogatát (90 mikroliter) felhasználni. A többletmennyiséget az injekció beadása előtt ki kell nyomni.

Az előretöltött fecskendő teljes mennyiségének beadása túladagoláshoz vezethet. Ahhoz, hogy a többletmennyiséggel a légbuborék is távozzon, lassan nyomja be a dugattyút, amíg a kupolás dugattyú

hengeres alapja egy vonalba ér a fecskendő fekete adagjelző vonalával (ez megfelel 50 mikroliternek, azaz 2 mg afliberceptnek).

Az injekciózást követően megmaradt készítményt ki kell dobni.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésével kapcsolatban lásd a 6.6 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

Az aflibercept hatóanyaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység.

Aktív vagy gyanított ocularis vagy periocularis fertőzés.

Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az intravitrealis injekciózással összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciózást, beleértve az Eylea beadását is, összefüggésbe hozták endophthalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmatogen retinaleválás, retinaszakadás és iatrogen traumás szürkehályog kialakulásával (lásd 4.8 pont). Az Eylea beadásakor mindig megfelelő aszeptikus injekciózási technikát kell alkalmazni. Ezenkívül a gyógyszer alkalmazása utáni héten a beteget monitorozni kell az esetlegesen kialakuló fertőzés korai kezelésének biztosítása érdekében. A beteget utasítani kell, hogy haladéktalanul számoljon be minden tünetről, amely endophthalmitisre vagy bármely itt felsorolt állapotra utalhat.

Az intravitrealis injekciózást – ideértve az Eylea beadását is – követő 60 percen belül az intraocularis nyomás emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Különleges elővigyázatossággal kell eljárni rosszul kontrollált glaucomában szenvedő betegeknél (az Eylea beadása tilos, amíg az intraocularis nyomás ≥ 30 Hgmm). Minden esetben ellenőrizni kell mind a szemnyomást, mind a látóideg fő periferiáját, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Immunogenitás

Mivel ez egy terápiás fehérje, az Eylea-val szemben felléphet immunreakció. (lásd 4.8 pont). A betegeknél el kell magyarázni, hogy jelezzék, ha intraokuláris gyulladás bármely jelét vagy tünetét észlelik, pl. fájdalom, fénykerülés vagy vörösség, amelyek a túlérzékenységre utaló klinikai jelek lehetnek.

Szisztémás hatások

VEGF gátlók intravitrealis injekcióját követően jelentettek szisztémás mellékhatásokat, beleértve nem szemészeti haemorrhagiákat és arteriális thromboemboliás eseményeket, és fennáll az elméleti kockázata, hogy ezek összefüggésben vannak a VEGF gátlással. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknek a kórelőzményében a megelőző 6 hónapban stroke, átmeneti ischaemiás rohamok, illetve myocardialis infarctus szerepel. Ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

Egyéb

Mint minden más, az AMD-re, a CRVO-ra, BRVO-ra, a DMO-ra és a myopia okozta CNV-re alkalmazott anti-VEGF kezelés esetén, itt is érvényesek az alábbiak:

- Mindkét szemnél egyidejűleg alkalmazott Eylea kezelés biztonságosságát és hatásosságát szisztematikusan nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Megnövelheti a szisztémás expozíciót, amely fokozhatja a szisztémás nemkívánatos események kockázatát, amennyiben egyidejűleg bilaterális kezelésre kerül sor.
- Más anti-VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) készítménnyel történő együttes alkalmazás.
Nem áll rendelkezésre adat az Eylea és más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszer együttes alkalmazásával kapcsolatban.
- A nedves AMD kezelésére alkalmazott anti-VEGF kezelés után jelentkező retinalis pigment epithelium szakadás kialakulásának rizikófaktorai közé tartozik a kiterjedt és/vagy magas, retinalis pigment epithelium leválás. Az Eylea terápia megkezdésekor elővigyázatossággal kell eljárni azon betegeknél, akik a retinalis pigment epithelium szakadása szempontjából fenti rizikófaktorokkal rendelkeznek.
- A kezelést nem szabad alkalmazni rhegmatogen retinaleválásban, illetve 3-as vagy 4-es stádiumú maculalyukak esetén.
- Retinaszakadás esetén az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni, amíg a szakadást megfelelően helyre nem állították.
- Az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni a következő tervezett kezelés előtt abban az esetben, ha:
 - a BCVA (best-corrected visual acuity; legjobb korrigált látásélesség) legalább 30 betűvel romlott a legutóbb mért látásélességhez képest.
 - subretinalis vérzés jelentkezik, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe \geq a lézió teljes területének 50%-a.
- Az adagot nem szabad beadni elvégzett vagy tervezett intraocularis műtétet megelőző vagy az azt követő 28 napon belül.
- Az Eylea-t nem szabad terhesség alatt használni kivéve, ha az anyára vonatkozó várható előny nagyobb, mint a magzatot érintő potenciális kockázat (lásd 4.6 pont).
- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.6 pont).
- Kevés tapasztalat áll rendelkezésre ischaemiás, CRVO-ban és BRVO-ban szenvedő betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél irreverzibilis funkcionális látásvesztés klinikai tünetei észlelhetők, a kezelés nem ajánlott.

Populációk korlátozott adattal

Csak korlátozott a tapasztalat azoknak a betegeknél a kezelésével kapcsolatban, akiknél I-es típusú diabetes miatt alakult ki DMO, akiknek a HbA1C értéke 12% feletti, valamint akik proliferatív diabeteses retinopathiában szenvednek.

Az Eylea-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív szisztémás fertőzés zajlott vagy egyidejűleg más szembetegségük is fennállt, mint például retinaleválás vagy maculalyuk. Szintén nincs tapasztalat nem beállított hypertóniában szenvedő diabeteses betegek Eylea-kezelésével kapcsolatban. Az ilyen betegek kezelésénél a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a vonatkozó információ hiányát.

Myopia okozta CNV-ben nincs tapasztalat az Eylea-val a nem ázsiai származású betegek, a myopiás CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek, illetve az extrafoveális léziókkal rendelkező betegek kezelésének vonatkozásában.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az Eylea mellett kiegészítésként alkalmazott verteporfin fotodinámiai kezelést (PDT) nem vizsgálták, így nem áll rendelkezésre biztonságossági profil.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.4 pont).

Terhesség

Az aflibercept terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek embriofötális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Bár a szisztémás expozíció ocularis alkalmazást követően nagyon alacsony, az Eylea-t nem szabad a terhesség során alkalmazni, hacsak a lehetséges előnyök nem haladják meg a magzattal kapcsolatos lehetséges kockázatokat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aflibercept kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az Eylea alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt. Az Eylea alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A magas szisztémás expozícióval végzett állatkísérletes eredmények azt jelzik, hogy az aflibercept csökkentheti a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont). A nagyon alacsony szisztémás expozícióval járó ocularis alkalmazást követően nem várhatók ilyen hatások.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Eylea injekció kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel átmeneti látászavar léphet fel az injekcióval vagy a szemvizsgálattal kapcsolatosan. A betegeknek nem szabad gépjárművet vezetni vagy gépeket üzemeltetni, amíg a látásuk kielégítő mértékben helyre nem áll.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Nyolc III. fázisú vizsgálat során összesen 3102 beteg alkotta a biztonságossági populációt. E betegek közül 2501-et kezeltek az ajánlott 2 mg-os dózissal.

Az injekciós eljárással kapcsolatos súlyos, a vizsgálati szerrel kezelt szemben jelentkező, ocularis mellékhatás –az 1900 intravitrealis Eylea injekcióból- kevesebb, mint 1-nél fordult elő, és ezek közé tartozott a vakság, endophthalmitis, retinaleválás, traumás cataracta, cataracta, üvegtesti vérzés, üvegtestleválás és az emelkedett intraocularis nyomás (lásd 4.4 pont).

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatás (az Eylea-val kezelt betegek legalább 5%-ánál) a conjunctivalis vérzés (25%), a csökkent látásélesség (11%), a szemfájdalom (10%), cataracta (8%), az emelkedett intraocularis nyomás (8%), az üvegtestleválás (7%) és az üvegtesti homályok (7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább feltüntetett biztonságossági adatok magukban foglalják a nedves AMD, a CRVO, BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV indikációban végzett, nyolc, III. fázisú vizsgálat során észlelt összes mellékhatást, amelyek lehetségesen oki kapcsolatban állhattak az injekciózással vagy a gyógyszerrel.

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi szabályoknak megfelelő gyakorisági csoportok szerint vannak felsorolva:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A kezelés során jelentkező összes gyógyszer mellékhatás, amit a III. fázisú vizsgálatokban résztvevő betegeknél (a nedves AMD, CRVO, BRVO, DMO és myopia okozta CNV indikációban végzett, III. fázisú vizsgálatok összevont adatai) vagy a forgalomba hozatalt követően jelentettek

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység ***	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Csökkent látásélesség, Conjunctiva vérzés, Szemfájdalom.	A retinalis pigment epithelium szakadása*, A retinalis pigment epithelium leválása, Retina degeneratio, Üvegtesti vérzés, Cataracta, Cataracta corticalis, Nuclearis cataracta, Subcapsularis cataracta, Cornea erosio, Cornea abrasio, Emelkedett intraocularis nyomás, Homályos látás, Üvegtesti homályok, Üvegtesti hátsó határhártya leválás, Az injekció beadási helyén fellépő fájdalom, Idegentest érzés a szemben, Fokozott könnyezés, Palpebralis oedema, Az injekció beadási helyén fellépő vérzés, Keratitis punctata, Conjunctiva hyperaemia, Ocularis hyperaemia.	Endophthalmitis**, Retinaleválás, Retinaszakadás, Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, A szemlencse elhomályosodása, Cornea epithelium defectus, Az injekció beadási helyén fellépő irritáció, Rendellenes érzés a szemben, Szemhéj-irritáció, Elülső csarnoki tárgulat, Cornea oedema.	Vakság, Traumás cataracta, Vitritis, Hypopyon.

* Nedves AMD-vel ismertén összefüggésbe hozható állapotok. Kizárólag a nedves AMD vizsgálatokban volt megfigyelhető.

** Pozitív és negatív tenyésztésű endophthalmitis

*** A forgalomba hozatalt követően jelentett túlérzékenységi reakciók, beleértve a kiütést, pruritust, urticariát és a súlyos anafilaxiás/anaphilactoid reakciók izolált eseteit is.

Egyes mellékhatások leírása

A nedves AMD III. fázisú klinikai vizsgálataiban gyakrabban fordult elő conjunctiva bevézés, azoknál a betegeknél, akik antitrombotikus kezelést kaptak. Ez a gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az Eylea-val kezelt betegeknél.

Az arteriás thromboemboliás események (ATE) olyan nemkívánatos események, amelyek lehetségesen összefüggnek a szisztémás VEGF-gátlással. A VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazása után fennáll az arteriás thromboemboliás események, köztük a stroke és a myocardialis infarctus kialakulásának elméleti kockázata.

Az arteriás thromboemboliás események alacsony előfordulási arányát figyelték meg az Eylea-val végzett klinikai vizsgálatokban AMD-s, DMO-s, RVO-s és myopia okozta CNV-s betegeknél. Ezen indikációkban jelentős különbség nem volt megfigyelhető az aflibercepttel kezelt és a komperátor csoport között.

Mint minden terápiás fehérjénél, így az Eylea-nál is fennáll az immunogenitás lehetősége.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során havi rendszerességgel legfeljebb 4 mg-os adagot alkalmaztak, és kivételes esetekben előfordult túlادagolás 8 mg-os adaggal.

Nagyobb injekciós térfogattal történő túlادagolás megnövelheti az intraocularis nyomást. Ezért túlادagolás esetén az intraocularis nyomást ellenőrizni kell, és ha a kezelőorvos szükségesnek ítéli, akkor megfelelő kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények / Érképződés elleni szerek, ATC kód: S01LA05

Az aflibercept olyan rekombináns fúziós fehérje, amely a humán VEGF receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeiből áll, melyeket a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolnak.

Az afliberceptet kínai hörcsög K1 petesejtében (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítják elő.

Az aflibercept olyan oldékony „csali” receptorként viselkedik, amely nagyobb affinitással kötődik a VEGF-A-hoz és PlGF-hez, mint azok természetes receptorai, ezáltal képes gátolni ezeknek a rokon VEGF receptoroknak a kötődését és aktiválódását.

Hatásmechanizmus

A vasculáris endothelialis növekedési faktor A (VEGF-A) és a placentális növekedési faktor (PlGF) az angiogén faktorok VEGF családjának tagjai, amelyek erős mitogén, kemotaktikus és vasculáris permeabilitási faktorokként viselkednek az endothel sejtek számára. A VEGF az endothel sejtek felszínén található két, tirozin-kinázzal kapcsolt receptoron, a VEGFR-1-en és a VEGFR-2-n keresztül fejti ki hatását. A PlGF csak a VEGFR-1-hez kötődik, amely a leukocyták felszínén is megtalálható. Ezen receptoroknak a VEGF-A általi túlzott aktivációja kóros neovascularisatiót és túlzott mértékű

vascularis permeabilitást eredményezhet. A PIGF szinergizmusban hathat a VEGF-A-val ezekben a folyamatokban, továbbá az is ismert, hogy ez az anyag elősegíti a leukocyták infiltrációját és a vascularis gyulladásoz folyamatokat.

Farmakodinámiás hatások

Nedves AMD

A nedves AMD kóros chorioidealis neovascularisatióval (CNV) jellemezhető. A vér- és folyadékzivárgás a CNV-ből retina megvastagodást vagy oedemát és/vagy sub-/intraretinalis vérzést okozhat, amely az éleslátás romlását eredményezi.

Az Eylea-val kezelt betegeknél (egy injekció havonta, három egymást követő hónapig, amelyet azután minden 2. hónapban egy injekció követ) a centrális retina megvastagodása (CRT) a kezelés megkezdése után hamar mérséklődött, és a CNV-s lézió átlagos mérete is csökkent, amely megfelelt a havonta adott 0,5 mg ranibizumabbal kapott eredményeknek.

A VIEW1 vizsgálat során, optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálva, a CRT átlagosan csökkent (az 52. héten vizsgálva -130 mikron a minden második hónapban 2 mg Eylea-t kapó csoportban, illetve -129 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). Az 52. heti időpontban a VIEW2 vizsgálatban szintén átlagosan csökkenést mutatott a CRT OCT-vel mérve (-149 mikron a minden második hónapban 2 mg Eylea-t kapó csoportban, illetve -139 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban).

A CNV méretének csökkenése és a CRT mérséklődése általánosságban véve megmaradt a vizsgálatok második évében is.

Macula oedema CRVO és BRVO következtében

CRVO és BRVO során retina ischaemia alakul ki, melynek következtében VEGF szabadul fel, ami ezt követően destabilizálja a szoros sejtkapcsolatokat, és elősegíti az endotél sejtek proliferációját. A VEGF up-regulációja a vér-retina-gát károsodásával, megnövekedett vascularis permeabilitással, retina ödémával és neovascularisatiós komplikációkkal jár.

Hat, egymást követő hónapig 2 mg Eylea-val kezelt betegeknél konzisztens, gyors és robusztus morfológiai válasz volt megfigyelhető (centrális retina vastagságban [CRT-ben] mért javulást alapul véve). A 24. héten a CRT csökkenése statisztikailag magasabb volt, mint a kontroll esetén, mindhárom vizsgálatban (COPERNICUS vizsgálat CRVO-ban: 457 mikrométer vs -145 mikrométer; GALILEO vizsgálat CRVO-ban: -449 mikrométer vs -169 mikrométer; VIBRANT vizsgálat BRVO-ban: -280 mikrométer vs. -128 mikrométer).

Ez a CRT-csökkenés a vizsgálat megkezdésétől minden egyes vizsgálat végéig fennmaradt: a COPERNICUS vizsgálatban a 100. hétig; a GALILEO vizsgálatban a 76. hétig; a VIBRANT vizsgálatban az 52. hétig.

Diabetese macula oedema

A diabetese macula oedema a diabetese retionpathia következménye és fokozott érpermeabilitás és a retina kapillárisainak károsodása jellemző, amelyek következtében látásélesség-csökkenés léphet fel.

Az Eylea-val kezelt betegeknél, akiknek a többségét II-es típusú diabetese betegként osztályozták, gyors és erőteljes morfológiai választ észleltek (CRT-ben, DRSS pontszámában).

A VIVID^{-DMO} és a VISTA^{-DME} vizsgálatban statisztikailag szignifikáns nagyobb mértékű átlagos csökkenés volt megfigyelhető az 52. héten a CRT-ben a kiinduláshoz képest az Eylea-val kezelt betegek esetében, összehasonlítva a lézer kontrollal -192,4 mikron, illetve -183,1 mikron volt a 8 hetente alkalmazott 2 mg (2Q8) Eylea-csoportokban, és -66,2 mikron, illetve -73,3 mikron a kontroll csoportokban. A csökkenés a VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatokban a 100. héten is megmaradt, rendre -195,8 mikron és -191,1 mikron a 8 hetente alkalmazott 2 mg Eylea csoportokban és -85,7 mikron, illetve -83,9 mikron a kontroll csoportokban.

A VIVID^{DME} és a VISTA^{DME} vizsgálatban a diabetese retionpathia tünetpontszámában (DRSS) bekövetkezett, legalább 2 fokozatnyi javulást értékelték előre meghatározott módon. A

DRSS-pontszám a VIVID^{DME} vizsgálatban a betegek 73,7%-ánál, míg a VISTA^{DME} vizsgálatban a betegek 98,3%-ánál volt értékelhető. Az 52. hétre az Eylea 2Q8-csoportokban rendre a betegek 27,7%-ánál, illetve 29,1%-ánál, a kontroll csoportokban pedig 7,5%-ánál, illetve 14,3%-ánál tapasztaltak legalább 2 fokozatnyi javulást a DRSS-ban. A 100. héten ugyanezek a százalékos arányok az Eylea 2Q8 csoportokban 32,6% és 37,1%, a kontroll csoportokban pedig 8,2% és 15,6% voltak.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

A myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV) a patológiás myopiában szenvedő felnőttek látáscsökkenésének gyakori oka. A Bruch-membrán rupturái következtében zajló sebgyógyulási folyamat miatt alakul ki, és a patológiás myopiában előforduló szövödmények közül ez veszélyezteteti leginkább a látást.

A MYRROR-vizsgálatban Eylea-val kezelt betegeknél (egy injekciót adtak a terápia kezdetén, és egy újabb injekciót abban az esetben, ha a betegség perzisztált vagy kiújult), az OCT-vel mért CRT rövidebb a kezelés megkezdése után csökkent az Eylea-nak kedvezve a 24. héten (-79 mikron a 2 mg Eylea-val kezelt csoportjában és -4 mikron a kontrollcsoportban), amely csökkenés a 48. héten is fennmaradt. Ezen felül a CNV laesiók átlagos mérete is csökkent.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nedves AMD

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát nedves AMD-ben szenvedő betegeknél, két randomizált, több vizsgáló helyen végzett, kettősen maszkolt, aktív kontrollos vizsgálatok (VIEW1 és VIEW2) során értékelték mindösszesen 2412 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (1817 beteg kapott Eylea-t). A betegek életkora 49 és 99 év között mozgott, az átlagéletkor 76 év volt. Ezekben a klinikai vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 89%-a (1616/1817) volt 65 éves vagy idősebb, és körülbelül 63% (1139/1817) volt 75 éves vagy idősebb.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1:1 arányban randomizálták a 4 adagolási csoport valamelyikébe.

- 1) Kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente alkalmazott 2 mg Eylea (Eylea 2Q8);
- 2) 4 hetente alkalmazott 2 mg Eylea (Eylea 2Q4);
- 3) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg Eylea (Eylea 0,5Q4); és
- 4) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg ranibizumab (Eylea 0,5Q4).

A vizsgálatok második évében a betegek továbbra is a kezdeti randomizációnak megfelelő hatáserősséget kaptak, de az adagok ütemezését a látási és anatómiai eredményeknek megfelelően módosították, figyelembe véve azt, hogy a protokoll meghatározása szerint, az egyes adagok közötti időintervallum legfeljebb 12 hét lehetett.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt a protokoll szerinti csoportban, akik megőrizték a látásélességüket, azaz az 52. héten vizsgálva kevesebb, mint 15 betűt veszítettek a látásélességükből a kiindulási értékhez képest.

A VIEW1 vizsgálat 52. hetén az Eylea 2Q8 csoportban lévő betegek 95,1%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a. A VIEW2 vizsgálat 52. hetén az Eylea 2Q8 csoportban lévő betegek 95,6%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a. Az Eylea-ról mindkét vizsgálatban bebizonyosodott, hogy nem rosszabb, és klinikailag egyenértékű a ranibizumab 0,5Q4 kezelési csoport kezelésével.

A két vizsgálat összevont elemzésének részletes eredményeit az alábbi 2. táblázatban és 1. ábrán tüntetjük fel.

2. táblázat: Hatásmutatók az 52. héten (elsődleges elemzés) és a 96. héten; a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai^{B)}

Hatásmutató	Eylea 2Q8 ^{E)} (kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente 2 mg Eylea) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (4 hetente 0,5 mg ranibizumab) (N = 595)	
	52. hét	96. hét ^{G)}	52. hét	96. hét
Az injekciók átlagos száma a kiindulástól	7,6	11,2	12,3	16,5
Az injekciók átlagos száma (52. héttől a 96. hétig)		4,2		4,7
A látásélességüket megőrző betegek aránya (< 15 betűvesztés a kiindulástól (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Különbség ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Az ETDRS ^{A)} szerinti betűszámmal mért BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest	8,40	7,62	8,74	7,89
Különbség az LS ^{A)} átlag változásában (ETDRS betűk) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Azon betegek aránya, akiknek ≥ 15 betűt javult a látása a kiinduláshoz képest	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Különbség ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga (Least square)

PPS: Protokoll szerinti csoportokban

^{B)} Teljes elemzési csoport (FAS - Full Analysis Set), az utolsó megfigyelt érték továbbvitele (LOCF - Last Observation Carried Forward) minden elemzésre vonatkozóan, kivéve azon betegek arányát, akik az 52. héten vizsgálva megőrizték a látásélességüket PPS-ben

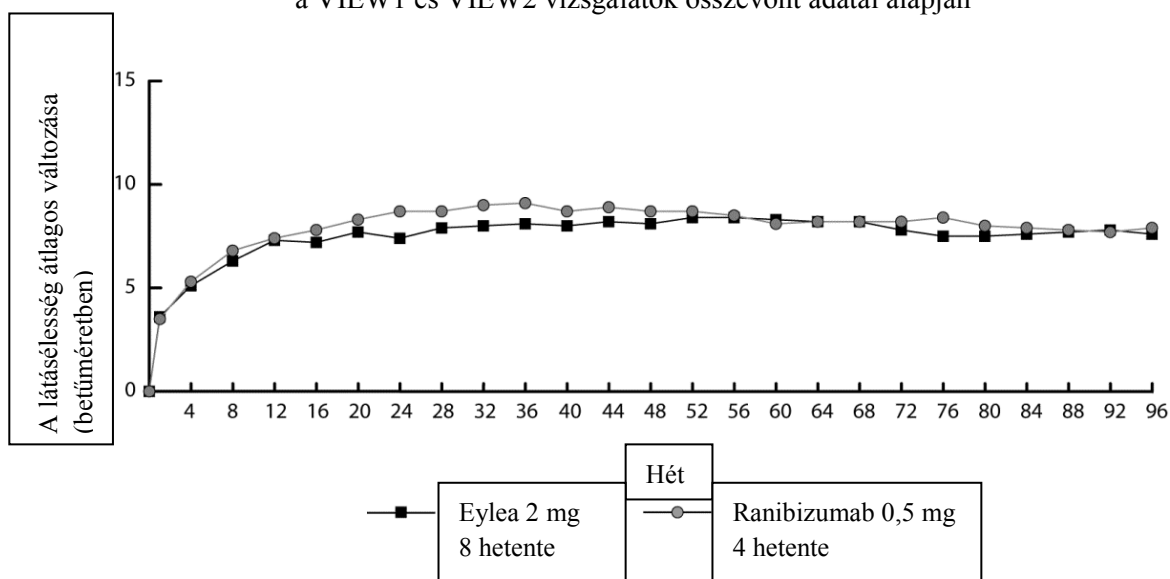
^{C)} A különbség úgy számítandó, hogy az Eylea csoport értékéből kivonják a ranibizumab csoport értékét. A pozitív érték az Eylea-nak kedvez.

^{D)} A konfidenciaintervallumot (CI) normál közelítéssel számították

^{E)} A kezelés megkezdése után, három, havonta alkalmazott adaggal

^{F)} A konfidenciaintervallum teljes mértékben -10% felett van, amely jelzi, hogy az Eylea nem rosszabb a ranibizumabnál

1. ábra: A látásélesség átlagos változása a 96. héten a kiinduláshoz képest, a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai alapján



A VIEW1 és VIEW2 összevont adatelemzése alapján, a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ-25) szerinti, előre meghatározott másodlagos végpont tekintetében klinikailag jelentős változásokat igazoltak az Eylea-val kapcsolatban, a ranibizumab-tól klinikailag jelentős különbség nélkül. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásnak felelt meg.

Ezen vizsgálatok második éve során, a hatásosság általánosságban véve megmaradt a 96. héten végzett utolsó értékelésig. A vizsgálatok második évében a betegek 2-4%-ának volt arra szüksége, hogy minden injekciót havonta megkapjanak, és a betegek harmadának volt szüksége arra, hogy legalább egy injekciót csak egy hónapos kezelési intervallummal kapjanak.

A CNV átlagos területének csökkenése egyértelmű volt mindkét vizsgálat, minden adagolási csoportjában.

A hatásossági eredmények mindkét vizsgálat, minden értékelhető alcsoportjában (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, a lézió típusa, a lézió mérete), valamint az összevont elemzésben is egyezett a teljes populációval kapcsolatban kapott eredményekkel.

Macula oedema CRVO következtében

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát CRVO következtében fellépő macula oedema-ban szenvedő betegeknél, két randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezelés-kontrollos vizsgálat során értékelték (COPRNICUS és GALILEO). Összesen 358 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (217 beteg kapott Eylea-t). A betegek életkora 22 és 89 év között mozgott, az átlagéletkor 64 év volt. Ezekben a CRVO vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 53%-a (112/217) volt 65 éves vagy idősebb, és körülbelül 18% (38/217) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegeket 3:2 arányban randomizálták vagy a 4 hetente beadott 2 mg Eylea (2Q4) vagy a kontroll csoportba, melyben a betegek álinjekciókat kaptak 4 hetente, összesen 6 alkalommal.

Hat, egymást követő havonta alkalmazott injekciót követően a betegek csak abban az esetben kaptak kezelést, amennyiben előre meghatározott újratelezési kritériumoknak megfeleltek, kivéve a GALILEO vizsgálatban résztvevő kontroll-csoport beteget, akik tovább kapták az álinjekciókat (kontroll kontrollja) az 52. hétig. Ettől az időponttól a betegek abban az esetben kaptak kezelést, ha előre meghatározott kritériumoknak megfeleltek.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt, akiknek a kiindulási értékhez képest a 24. héten legalább 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége (BCVA). A másodlagos hatásossági változó a látásélességnek a 24. héten a kiindulási értékhez viszonyított változása volt.

A kezelési csoportok közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt az Eylea javára mindkét vizsgálatban. A látásélességben maximális javulást a 3. hónapban érték el, a látásélesség és a CRT későbbi stabilizálásával a 6. hónapig. A statisztikailag szignifikáns különbség az 52. hétig fennállt.

A két vizsgálat elemzésének részletes eredményeit az alábbi 3. táblázat és 2. ábra mutatja.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a 24., 52. és 76./100. héten (Teljes elemzési csoport (FAS – Full Analysis Set) az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével (LOCF – Last Observation Carried Forward)) a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatokban

Hatásossági eredmé-nyek	COPERNICUS						GALILEO					
	24 hét		52 hét		100 hét		24 hét		52 hét		76 hét	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Eylea 2 mg ^{E)} (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Azon betegek aránya, akiknek ≥ 15 betűt javult a legjobb korrigált látáséles- sége a kiindulási érték-hez képest	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Súlyozott eltérés ^{A,B)} (95% CI)	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8, 40,1)		26,7% (13,1, 40,3)		38,3% (24,4, 52,1)		27,9% (13,0, 42,7)		28,0% (13,3, 42,6)	
p-érték			p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,000 4	
BCVA átlagos változása (SD) a kiindulási értékhez képest ETDRS ^{C)} betű érékben mérve	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)
Átlag LS különbség ^{A,C,D)} (95% CI)	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7)		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7)		13,2 (8,2, 18,2)		7,6 (2,1, 13,1)	
p-érték			p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,007 0	

A) A különbség az Eylea 2 mg Q4 mínusz a kontroll

B) A különbség és konfidencia intervallum (CI) régióra (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategóriára ($>20/200$ és $\leq 20/200$) korrigált Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) teszttel került kiszámolásra

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (legjobb korrigált látásélesség)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata)

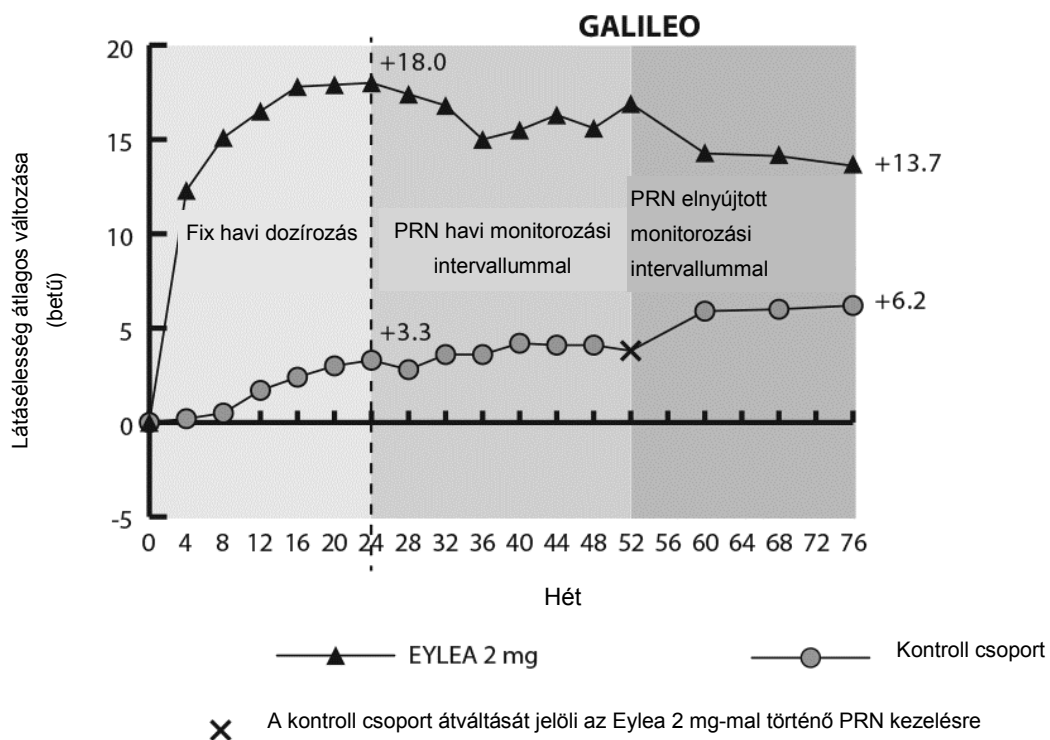
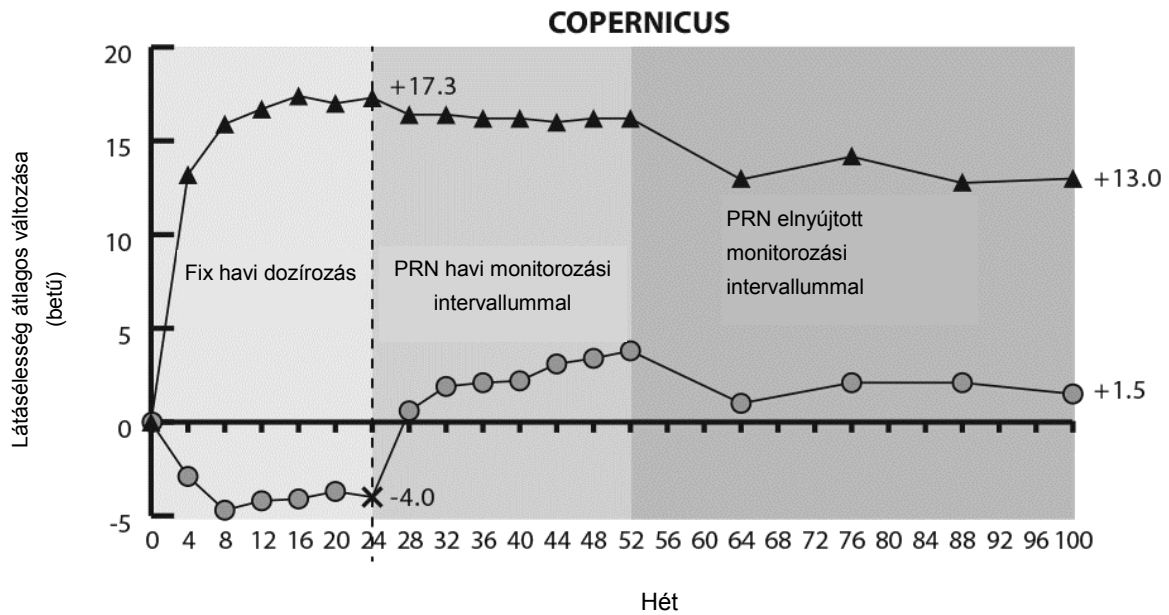
LOCF: Last Observation Carried Forward (az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével)

SD: Szórás

LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga

- D) A legkisebb négyzetek átlagának különbsége és a konfidenciaintervallum (CI) faktoros kezelési csoporttal kiegészített ANCOVA modell alapján, régió (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategória ($>20/200$ és $\leq 20/200$).
- E) A COPERNICUS vizsgálatban a kontroll csoport betegek Eylea-t kaphattak szükség szerint a 24-től az 52. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket 4 hetente ellenőrizték.
- F) A COPERNICUS vizsgálatban mind a kontroll csoport betegek, mind az Eylea 2 mg betegek kaphattak szükség szerint Eylea 2 mg-ot az 52. héttől a 96. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket kötelezően negyedévente ellenőrizték, de ha szükség volt rá, akár 4 hetenként is kontrollálhatták őket.
- G) A GALILEO vizsgálatban mind a kontroll csoport betegek, mind az Eylea 2 mg betegek kaphattak szükség szerint Eylea 2 mg-ot az 52. héttől a 68. hétig 8 hetente; a betegeket kötelezően 8 hetente ellenőrizték.

2. ábra: A látásélesség átlagos változása kezelési csoportonként a 76/100. héten a kiindulási értékhez képest a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatok alapján (teljes elemzési csoport)



A GALILEO vizsgálatban az Eylea-csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 86,4% (n = 89), az álkezelésben részesült csoportban 79,4% (n = 54) volt. A 24. héten ez az arány 91,8% (n = 89) volt az Eylea csoportban és 85,5% (n = 47) az álcsoportban. Ez az arány a 76. hétig megtartott volt, 84,3% (n = 75) az Eylea csoportban és 84,0% (n = 42) az álcsoportban.

A COPERNICUS vizsgálatban az Eylea csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 67,5% (n = 77), az álkezelésben részesült csoportban 68,5% (n = 50) volt. A 24. héten ez az arány 87,4% (n = 90) volt az Eylea csoportban és 58,6% (n = 34) az álcsoportban. Ez az arány a 100. hétig megtartott volt, 76,8% (n = 76) az Eylea csoportban és 78,0% (n = 39) az álcsoportban. Az álkezelésben részesült csoport betegei a 24. héttől beválaszthatók voltak az Eylea-kezelésben részesülők csoportjába.

Az Eylea-kezelés mind a perfundált, mind a nem perfundált betegek kiindulási alcsoportjában hasonlóan kedvező hatással volt a látásfunkcióra. A hatásossági eredmények minden értékelhető alcsoportban (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, CRVO fennállásának ideje) minden vizsgálatban egyezett a teljes populációval kapott eredményekkel.

A GALILEO és COPERNICUS vizsgálatok összevont adatelemzésében a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ 25) szerint az Eylea az előre meghatározott másodlagos hatásossági végpontban klinikailag jelentős változásokat mutatott. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásának felelt meg.

Macula oedema BRVO következtében

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, a hemi-retinalis vena occlusio eseteit is magába foglaló BRVO (VIBRANT) következtében kialakult macula oedemában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban értékelték. Összesen 181 (Eylea-val 91) kezelt beteg volt értékelhető hatásosság tekintetében. A betegek életkora 42 és 94 év között mozgott, az átlagéletkor 65 év volt. Ebben a BRVO vizsgálatban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 58%-a (53/91) volt 65 éves vagy idősebb, és körülbelül 23% (21/91) volt 75 éves vagy idősebb. A vizsgálatban a betegeket 1:1 arányban randomizálták vagy a kezdeti 6 hónapban havi rendszerességgel adott, majd 8 hetente adott 2 mg Eylea-kezelésre vagy a kezdetben alkalmazott lézeres fotokoagulációra (lézeres kontroll csoport). A betegek a lézeres kontroll csoportban legkorábban a 12. hét elején részesülhettek további lézeres fotokoagulációban (úgynevezett „kiegészítő lézeres kezelés”), amennyiben szükség volt rá. A minimum időintervallum a lézeres fotokoagulációs kezeléseket között 12 hét volt. Előre meghatározott kritériumok szerint a 24. héttől a lézeres kezelés csoportban lévő betegek kaphattak kiegészítő kezelést 2 mg Eylea-val, 3 hónapon keresztül 4 hetente, majd ezt követően 8 hetente.

A VIBRANT vizsgálatban az elsődleges végpont azon betegek hányada volt, akiknél legalább 15 betű javulás volt tapasztalható a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) a 24. héten, a kezdeti értékhez viszonyítva és az Eylea-csoport hatékonyabbnak bizonyult a lézeres kontrollhoz képest.

A másodlagos hatásossági végpont megváltozott, a 24. héten a kiindulási értékhez képest, ami statisztikailag szignifikáns volt az Eylea javára a VIBRANT vizsgálatban. A látásjavulás gyorsan ment végbe, a 3. hónapban elérve a maximumot, mely hatás kitartott a 12. hónapig.

A lézeres csoportban 67 beteg kapott kiegészítő kezelést Eylea-val a 24. héttől (aktív kontroll/Eylea 2 mg csoport), mely kezelés a látásélességben körülbelül 5 betű javulást eredményezett a 24. héttől az 52. hétig.

A VIBRANT vizsgálatról részletes információ a 4. táblázatban és a 3. ábrán található.

4. táblázat: Hatásossági végpontok a 24. és az 52. héten (teljes elemzési csoport, LOCF) a VIBRANT vizsgálatban

Hatásossági végpont	VIBRANT			
	24. hét		52. hét	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktív kontroll (lézer) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktív kontroll (lézer)/Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Azon betegek hányada, akiknek ≥ 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Súlyozott különbség ^{A,B} (%) (95% CI) p-érték	26,6% (13,0, 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p=0,0296	
A legjobb korrigált látásélesség átlagos változása (BCVA) az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Az eredmények átlagos különbsége ^{A,C} (95% CI) p-érték	10,5 (7,1, 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p=0,0035 ^{F)}	

A) Különbség az Eylea 2 mg Q4 és a lézeres kontroll között

B) A különbség és a 95%-os CI a Mantel-Haenszel súlyozási séma alapján számolva, a régióra (Észak Amerika vs. Japán) és a kiindulási BCVA kategóriára korrigálva ($> 20/200$ és $\leq 20/200$)

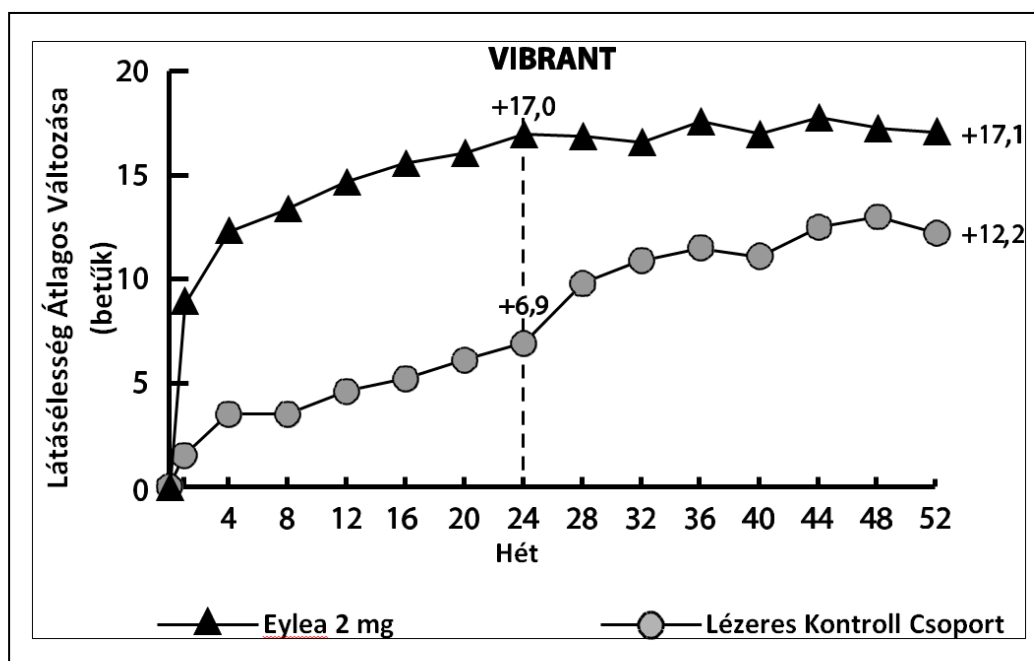
C) Az eredmények átlagos különbsége és a 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, ahol a kezelési csoport, a kiindulási BCVA kategória ($> 20/200$ és $\leq 20/200$) és a régió (Észak Amerika vs. Japán) fix értékek és a kiinduláskor mért BCVA kovariáns.

D) A 24. héttől a kezelési intervallum az Eylea-kezelési csoportban minden résztvevőnél 4 hétről 8 hétre lett kiterjesztve a 48. hétig.

E) A 24. héttől a lézeres csoport tagjai kiegészítő Eylea-kezelésben részesülhettek, amennyiben az előre meghatározott besorolási feltételekből legalább egynek megfeleltek. Ebből a csoportból összesen 67 résztvevő kapott kiegészítő kezelést. A kiegészítő Eylea-kezelés kötött volt, 4 hetente 2 mg Eylea 3 alkalommal, amit a 8 hetente beadott injekciók követtek.

F) Nominális p-érték

3. ábra: A legjobb korrigált látásélesség átlagos változása (BCVA) az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest az 52. hétig a VIBRANT vizsgálatban.



Kezdetben a perfundált betegek aránya az Eylea-csoportban 60%, míg a lézeres csoportban 68% volt. A 24. hétre ez az arány 80% és 67%-ra változott. Az Eylea-csoportban a perfundált betegek aránya az 52. hétig változatlan volt. A lézeres csoportban, ahol a betegek alkalmasak voltak a kiegészítő Eylea-kezelésre a 24. héttől, a perfundált betegek aránya 78%-ra növekedett az 52. hétre.

Diabeteses macula oedema

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, DMO-s betegekkel végzett vizsgálatban értékelték (VIVID^{DME} and VISTA^{DME}). Összesen 862 beteg volt kezelve és volt értékelhető a hatásosság tekintetében. Az 576, Eylea-val kezelt beteg életkora 23 és 87 év között mozgott, az átlagéletkor 63 év volt. Ezekben a DMO vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 47%-a (268/576) volt 65 éves vagy idősebb, és körülbelül 9% (52/576) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegek többségének 2-es típusú diabetes mellitusa volt.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 3 adagolási rend valamelyikébe:

- 1) Eylea 2 mg, kezdetben havi rendszerességgel 5 injekció, majd 8 hetente (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea 2 mg, 4 hetente (Eylea 2Q4); és
- 3) a macula lézeres fotokoagulációja (aktív kontroll).

A 24. héttől kezdődően azok a betegek, akiknek a látása előre meghatározott küszöbértéket elérően romlott, kiegészítő kezelést kaphattak: az Eylea-csoport betegeinek lézeres, míg a kontroll csoport betegeinek Eylea-kezelést adhattak.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a BCVA átlagos változása volt a vizsgálat megkezdése és az 52. hét között és mind az Eylea 2Q8, mind pedig az Eylea 2Q4 csoportban is statisztikai szignifikanciát mutatott és hatásosabbnak bizonyult a kontroll csoportnál. Ez az előny a 100. hétig megmaradt.

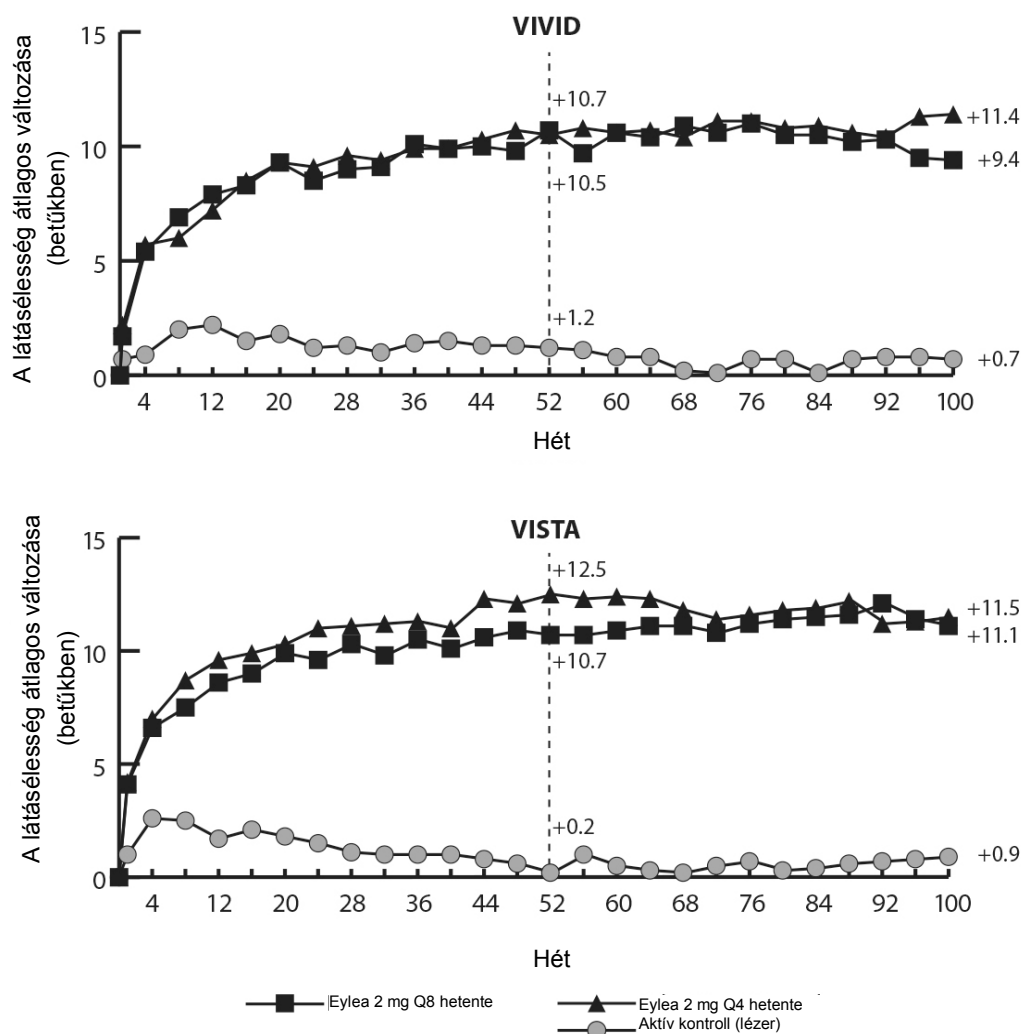
A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatok elemzéseinek részletes eredményeit az alábbi, 5. táblázat és 4. ábra tünteti fel.

5. táblázat: A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatok hatásossági végpontjai az 52. és a 100. héten (teljes elemzési csoport, LOCF)

Hatásossági végpontok	VIVID ^{DMO}						VISTA ^{DMO}					
	52. hét			100. hét			52. hét			100. hét		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)
A BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest az ETDRS ^E betűértékkel mérve	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Legkisebb négyzetek átlagának különbsége ^{B,C,E} (97,5% CI)	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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Azon betegek aránya, akiknél a kiinduláshoz képest ≥ 15 betűt javult	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Korrigált különbség ^{D,C,E} (97,5% CI)	24,2% (13,5; 34,9)	23,3% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

- A A havonta egyszer, összesen 5 alkalommal adott injekciós kezelés megkezdését követően
 - B A legkisebb négyzetek átlaga és a CI az ANCOVA modellen alapult, amelynél a kiindulási BCVA mérés volt a kovariáns és egy tényező a kezelési csoport vonatkozásában. Ezenfelül a régiót (Európa/Ausztrália vs. Japán) vonták be tényezőként a VIVID^{DMO} vizsgálatba és a kórelőzményben szereplő MI-t és/vagy CVA-t mint tényezőt a VISTA^{DMO} vizsgálatba.
 - C Különbség az Eylea-csoport mínusz az aktív kontroll (lézeres) csoport között
 - D A különbséget konfidencia-intervallummal (CI) és statisztikai próbával számították ki, a Mantel-Haenszel súlyozási rendszerrel, amit a régióval korrigáltak (Európa/Ausztrália vs. Japán) a VIVID^{DMO} vizsgálat esetén, míg a kórelőzményben szereplő MI-vel vagy CVA-val a VISTA^{DMO} vizsgálat esetén
 - E BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
- LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)
LS: az ANCOVA-ból származó legkisebb négyzetek átlaga
CI: konfidencia-intervallum

4. ábra: A BCVA átlagos változása a vizsgálat megkezdése és a 100. hét között, ETDRS betűértékkel mérve a VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatok során



A kezelés hatásai az értékelhető alcsoportokban (pl. életkor, nem, rassz, kiindulási HbA1c-szint, kiindulási látásélesség, korábbi anti-VEGF-terápia) minden vizsgálatban és az összevont elemzésben általában véve egyeztek a teljes populációban kapott eredményekkel.

A VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatokban 36 (9%) és 197 (43%) beteg kapott korábban anti-VEGF-terápiát, 3 hónapos vagy hosszabb kimosási szakkkal. A korábban VEGF-gátló terápiában részesült betegek alcsoportjában a kezelés hatásai hasonlóak voltak az azoknál a betegeknek tapasztaltakhoz, akik nem kaptak VEGF-gátlót.

A kétoldali betegségben szenvedők alkalmasak voltak, hogy anti-VEGF-kezelésben részesüljenek a másik szemük esetében is, ha a kezelőorvos ezt szükségesnek állapította meg. A VISTA^{DMO} vizsgálatban az Eylea-val kezelt betegek közül 217-en (70,7%) kaptak mind a két szemükbe Eylea injekciót a 100. hétig, míg a VIVID^{DMO} vizsgálatban az Eylea-val kezelt betegek közül 97-en (35,8%) kaptak egyéb anti-VEGF-kezelést a másik szemükbe.

Egy független összehasonlító vizsgálatban (DRCR.net Protocol T) olyan adagolási rendet használt, mely az OCT és a látás ismételt kezelésének szigorú kritériumain alapult. Az aflibercepttel kezelt csoportban (n = 224) az 52. héten ez az adagolási rend átlagosan 9,2 injekciót jelentett a betegeknek, mely hasonlóan adódott az Eylea 2Q8 (2 mg Eylea 8 hetente) csoportban felhasznált adagok számához a VIVID^{DMO} and VISTA^{DMO} vizsgálatokban. Míg az aflibercept kezelési csoport általános

hatásossága a Protocol T vizsgálatban hasonlóan adódott az Eylea 2Q8 csoporthoz a VIVID^{DMO} and VISTA^{DMO} vizsgálatokban. Átlagosan 13,3 betűnyi javulás volt tapasztalható a látásban – a betegek 42%-ánál legalább 15 betűnyi – a Protocol T vizsgálatban. A szemészeti és szisztémás biztonságossági profil (beleértve az arteriás thromboemboliás eseményeket is) hasonlóan adódott, mint a VIVID^{DMO} and VISTA^{DMO} vizsgálatokban.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezeléssel kontrollált vizsgálat során értékelték kezelésben korábban nem részesült, myopia okozta CNV-ban szenvedő ázsiai betegeknél. Összesen 121 beteget kezeltek és volt a hatásosság szempontjából értékelhető (ebből 90 Eylea-val). A betegek életkora 27 és 83 év között mozgott, az átlagéletkor 58 év volt. Ebben a CNV vizsgálatban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 36%-a (33/91) volt 65 éves vagy idősebb, és körülbelül 10% (9/91) volt 75 éves vagy idősebb.

A betegeket 3:1 arányban randomizálták 2 mg Eylea intravitrealis alkalmazására vagy álinjekciók alkalmazására, amelyekből egyet a vizsgálat kezdetén adtak be. A további injekciókat havonta alkalmazták, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult a 24. hétig, amikor is az elsődleges végpontot értékelték. Ezt követően mindkét csoport betegei továbbra is kaphattak újabb injekciókat, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult.

Az elsődleges végpont (a BCVA-ban bekövetkezett változás) és a megerősítő másodlagos hatásossági végpont (a BCVA-ban 15 betűs javulást mutató betegek aránya) tekintetében a kezelési csoportok között a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. héten észlelt különbség statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt az Eylea esetében. A két végpont tekintetében észlelt különbségek 48 héten át fennmaradtak.

A MYRROR-vizsgálat elemzéséből származó részletes eredményeket a 6. táblázat és az 5. ábra mutatja be alább.

6. táblázat: Hatásossági végpontok a 24. héten (elsődleges elemzés) és a 48. héten a MYRROR-vizsgálatban (teljes elemzési adatkészlet a LOCF^{A)} módszerrel)

Hatásossági végpont	MYRROR			
	24. hét		48. hét	
	Eylea 2 mg' (N = 90)	Álkezelés (N = 31)	Eylea 2 mg' (N = 90)	Álkezelés/ Eylea 2 mg' (N = 31)
A BCVA ^{B)} -ban bekövetkezett átlagos változás az ETDRS betűszám alapján mérve a vizsgálat kezdetéhez képest (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
A legkisebb négyzetek átlagának különbsége (LS mean) ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
A vizsgálat kezdetéhez képest legalább 15 betűs javulást elérő betegek aránya	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Súlyozott különbség ^{D,F)} (95% CI)	29,2% (14,4, 44,0)		21,0% (1,9, 40,1)	

A) LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)

B) BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: standard deviáció

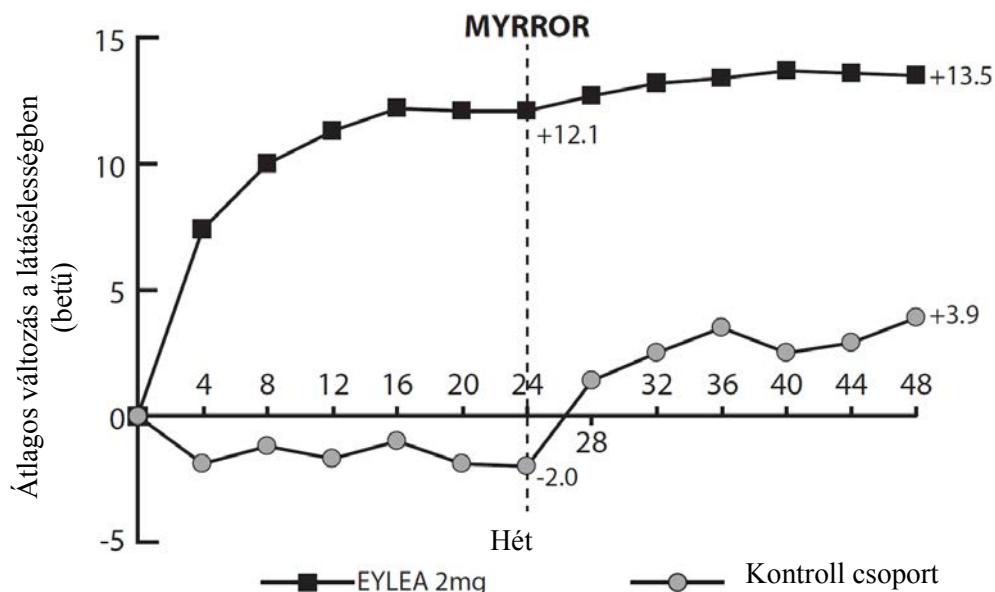
C) LS mean: az ANCOVA modellből származó legkisebb négyzetek átlaga

D) CI: konfidencia-intervallum

E) LS mean és 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, melyben a kezelési csoport és az ország (ország megjelölés) volt a fix hatás, a vizsgálat kezdetén kapott BVCA pedig a kovariáns.

F) A különbség és a 95%-os CI kiszámítása a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) próbával történt, amelyet korrigáltak az országra (országmegjelölések)

5. ábra: A MYRROR-vizsgálatban a vizsgálat kezdetén tapasztalt látásélességben a 48. hétre bekövetkezett átlagos változás kezelési csoportonként (teljes elemzési adatállomány, LOCF)



Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Eylea vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a nedves AMD, a CRVO, BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Eylea-t közvetlenül az üvegtestbe adják be azért, hogy helyi hatását a szemben fejtsse ki.

Felszívódás / Eloszlás

Az intravitrealis alkalmazást követően az aflibercept a szemből lassan szívódik fel a szisztémás keringésbe, és ott elsősorban a VEGF-fel képzett inaktív, stabil komplexként figyelhető meg. Ugyanakkor csak a „szabad aflibercept” képes az endogén VEGF megkötésére.

Neovascularis nedves AMD-ben szenvedő, 6 beteggel végzett, gyakori mintavételt alkalmazó, farmakokinetikai alvizsgálatban a 2 mg-os intravitrealis injekció beadását követő 1-3 napban a szabad aflibercept maximális plazmakoncentrációja (szisztémás C_{max}) alacsony, átlagosan körülbelül 0,02 mikrogramm/ml volt (tartomány: 0-0,054), míg majdnem minden beteg esetében a gyógyszer kimutathatatlan volt két héttel az alkalmazást követően. Ha az afliberceptet 4 hetente, intravitrealisan alkalmazzák, akkor nem halmozódik fel a plazmában.

Az aflibercept átlagos maximális plazmakoncentrációja körülbelül 50-500-szor alacsonyabb volt, mint az az aflibercept-koncentráció, amely az állatmodellek szerint a szisztémás VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges. Ezen modellekben vérnyomásváltozást figyeltek meg, miután a keringésben lévő szabad aflibercept szintje elérte a körülbelül 10 mikrogramm/ml-t, majd amint az aflibercept szintje körülbelül 1 mikrogramm/ml alá süllyedt, a vérnyomás visszatért a kiindulási értékre. A betegeknél alkalmazott 2 mg-os intravitrealis adag után, számítások szerint, a szabad aflibercept átlagos maximális koncentrációja 100-szor alacsonyabb, mint az az aflibercept-koncentráció, amely a szisztémás VEGF felének megkötéséhez szükséges volt (2,91 mikrogramm/ml) egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban. Ezért a szisztémás farmakodinámiai hatások, úgymint a vérnyomásváltozás előfordulása nem valószínű.

A CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő betegekkel végzett farmakokinetikai alvizsgálatokban a szabad aflibercept átlagos C_{max} értéke a plazmában közel azonos volt, 0,03 és 0,05 mikrogramm/ml tartományban, valamint az egyéni értékek nem voltak magasabbak 0,14 mikrogramm/ml-nél. Ezt követően az aflibercept plazmakoncentrációja általában egy héten belül a kimutathatósági határ közelébe ért vagy az alá csökkent; a már nem detektálható koncentrációkat minden beteg esetében a 4. hét végére, a következő injekciózás előtt elérték.

Elimináció

Mivel az Eylea fehérje alapú gyógyszer, nem végeztek a metabolizmusával kapcsolatos vizsgálatokat.

A szabad aflibercept a VEGF megkötése után azzal stabil, inert komplexet képez. Akárcsak más nagyméretű fehérjék esetén is, feltételezik, hogy mind a szabad, mind a kötött aflibercept is proteolitikus lebomlás révén távozik a szervezetből.

Vesekárosodás

Az Eylea-val nem végeztek specifikus vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A farmakokinetikai elemzés szerint, amelyet a VIEW2 vizsgálat betegeivel végeztek, akiknek 40%-a szenvedett vesekárosodásban (24% enyhe, 15% közepes és 1% súlyos), a minden 4. vagy 8. heti intravitrealis alkalmazást követően nem találtak különbséget az aktív gyógyszer plazmakoncentrációjában.

Hasonló eredményeket láttak CRVO-ban szenvedő betegek esetén a GALILEO vizsgálatban, illetve DMO-ban szenvedő betegeknél a VIVID^{DMO} vizsgálatban, illetve myopia okozta CNV-ben szenvedő betegeknél a MYRROR-vizsgálatban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózistoxicitással kapcsolatos nem klinikai vizsgálatok során tapasztalt hatásokat csak olyan szisztémás expozíciós szinteknél figyelték meg, amelyek meghaladják a tervezett klinikai dózis intravitrealis alkalmazása után mérhető maximális humán expozíciós szintet, így ezek klinikai jelentősége csekély.

A maximális humán expozíciós szintet meghaladó szisztémás expozíciót okozó mennyiségű aflibercepttel intravitrealisan kezelt majmok esetében az orrkagylók légúti hámjának erosióit és fekélyeit figyelték meg. A C_{max} - és AUC-értékek alapján a szabad aflibercepttel kapcsolatos szisztémás expozíció körülbelül 200-szor illetve 700-szor volt magasabb, ha ezeket az értékeket összehasonlították az embereknél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel. Majmok esetében, a 0,5 mg/szemnek megfelelő, káros hatást nem okozó szintnél (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) a szisztémás expozíció a C_{max} - és AUC-értékek alapján 42-szer illetve 56-szor magasabbnak mutatkozott.

Az aflibercept mutagén vagy karcinogén hatásával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

Az aflibercept intrauterin fejlődésre gyakorolt hatását egy embriofötális fejlődési vizsgálat során igazolták, amelyet vemhes nyulakkal, a gyógyszer intravénás (3-60 mg/kg) és szubkután (0,1-1 mg/kg) alkalmazásával végeztek. Az anyai NOAEL 3 mg/kg-os és 1 mg/kg-os dózisonál volt. Fejlődési NOAEL-t nem azonosítottak. 0,1 mg/kg dózisonál a C_{max} - és kumulatív AUC-értékek alapján a szabad aflibercept szisztémás expozíciója 17-szer illetve 10-szer magasabb volt, ha ezeket az értékeket összehasonlították az embereknél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel.

A férfi és női termékenységre kifejtett hatásokat egy majmokkal végzett, 6 hónapos vizsgálatban tárták fel, amelynek során intravénásan, 3-30 mg/kg-os dózistartományban alkalmaztak afliberceptet. A menstruáció elmaradását vagy rendszertelenné válását összefüggésbe hozták a női reprodukciós hormonszintek változásával, továbbá a spermiumok morfológiájának és motilitásának változását észlelték az összes dózisszint esetén. A 3 mg/kg-os intravénás adagot követően észlelt szabad aflibercepttel kapcsolatos C_{max} - és AUC-értékek alapján a szisztémás expozíció körülbelül 4900-szor

és 1500-szor magasabb volt, mint az embereknél a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően megfigyelt expozíció. Az összes változás reverzibilis volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 20
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (a pH beállításához)
Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (a pH beállításához)
Nátrium-klorid
Szacharóz
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő tartsa a buboréksomagolásban és a dobozban.

Alkalmazás előtt a bontatlan buboréksomagolású Eylea-t legfeljebb 24 óráig lehet szobahőmérsékleten (25°C alatt) tárolni. A buboréksomagolás felbontása után aseptikus körülmények között járjon el!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

90 mikroliter oldat előretöltött fecskendőben (I-es típusú üveg), fekete adagjelző vonallal, dugattyúval (elasztomer gumi) valamint Luer-záras adapterrel és védőkupakkal (elasztomer gumi). 1 darabos kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos.

A steril, előretöltött buboréksomagolást ne nyissa ki a tiszta, beadásra szolgáló helyiségen kívül.

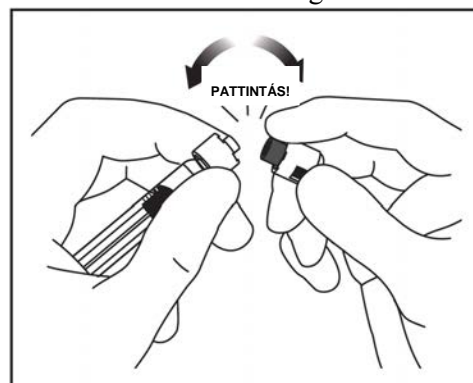
Mivel az előretöltött fecskendő nagyobb térfogatot (90 mikroliter) tartalmaz, mint az ajánlott dózis (50 mikroliter), az alkalmazás előtt a fecskendő térfogatának egy részét el kell dobni.

Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést, vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja el.

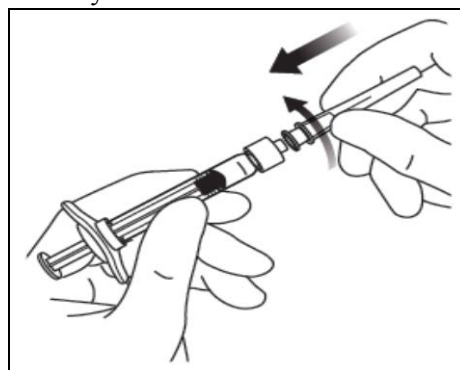
Az intravitrealis injekciózáshoz 30 G x ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni.

Az előretöltött fecskendővel kapcsolatos használati utasítás

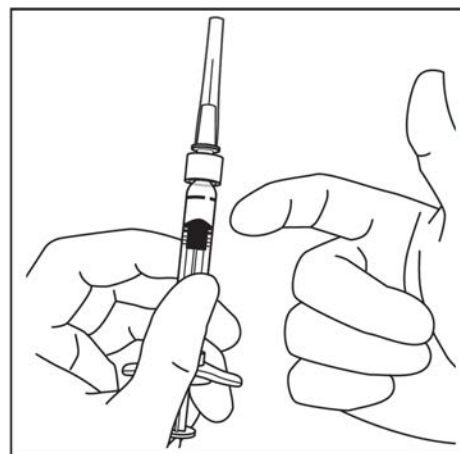
1. Ha készen áll az Eylea alkalmazására, akkor nyissa ki a dobozt, és vegye ki a sterilizált buboréksomagolást. Óvatosan válassza szét a buboréksomagolást, és közben biztosítsa, hogy a tartalma steril maradjon. Az összeillesztésig tartsa a fecskendőt a steril tálcán.
2. Aszeptikus technika alkalmazásával távolítsa el a fecskendőt a sterilizált buboréksomagolásból.
3. A fecskendő kupakjának eltávolításához tartsa a fecskendőt az egyik kezében, míg a másik kezének hüvelyk- és mutatóujjával fogja meg a fecskendő kupakját. Figyelem! A fecskendő kupakját le kell pattintani! (Ne forgassa vagy csavarja!).



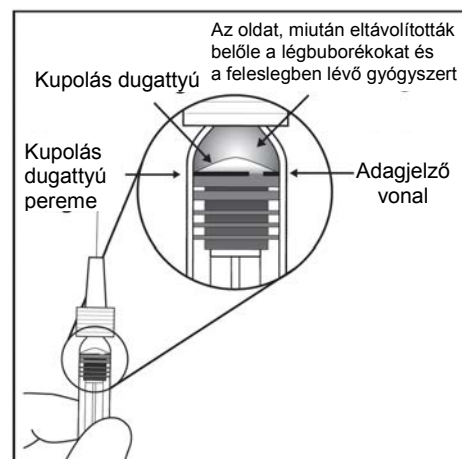
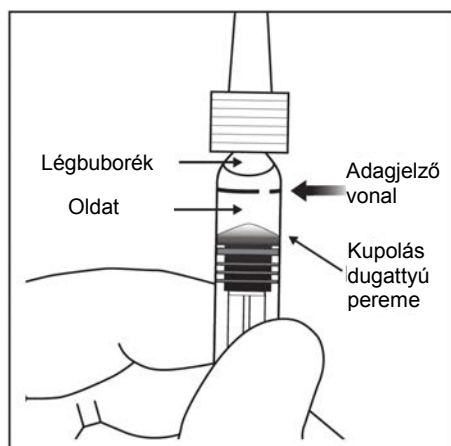
4. Ne húzza vissza a dugattyút, hogy ne kerüljön veszélybe a készítmény sterilitása!
5. Aszeptikus technika alkalmazásával óvatosan csavarja rá az injekciós tűt a fecskendő végének Luer-zárjára.



6. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.



7. Az összes buborék, valamint a feleslegben lévő gyógyszer eltávolításához lassan nyomja előre a dugattyút addig, hogy a kupolás dugattyú hengeres alapja egy vonalban legyen a fekete adagjelző vonallal (amely 50 mikroliternek felel meg).



8. Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/797/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély kiadásának dátuma: 2012. november 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció, injekciós üvegben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg aflibercept*1 ml oldatos injekciónként.

100 mikrolitert injekciós üvegenként, amely 4 mg afliberceptnek felel meg. Ez egyszeri hasznos adagként 50 mikroliter beadását teszi lehetővé, amely 2 mg afliberceptet tartalmaz.

* Fúziós fehérje, amely a humán VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza, és amelyet kínai hörcsög K1 petesejtékben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Az oldat átlátszó, színtelen vagy halványsárga és izoozmotikus.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Eylea felnőtteknél a következők kezelésére javallott

- neovasculáris (nedves) időskori macula-degeneratio (AMD) (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés retinalis vena oclusio (RVO – retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében kialakult macula oedema miatt (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés diabeteses macula oedema (DMO) következtében (lásd 5.1 pont),
- myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV) miatti látásromlás (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Eylea kizárólag intravitrealis injekciózásra használható.

Az Eylea-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Adagolás

Nedves AMD

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 50 mikroliternek felel meg.

Az Eylea-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, három egymást követő adagig, amelyet aztán 2 havonta egy injekció beadása követ. Az egyes injekciók beadása között nem szükséges a beteg havi ellenőrző vizsgálata.

Az Eylea-val végzett kezelés első 12 hónapja után, a látási és/vagy anatómiai eredmények alapján, a kezelések közötti időintervallum növelhető, például kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint, amelyben a kezelések között eltelt időtartamot fokozatos növelik mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények állandóak maradnak. A rendelkezésre álló adatok ugyanakkor nem elegendőek ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni ezen időtartamok hosszára vonatkozóan. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően csökkenteni kell.

Ezért ebben az esetben a kezelőorvos határozza meg az ellenőrző vizsgálatok idejét, amelyek lehetnek az injekciók beadásánál gyakrabban.

Macula oedema RVO (retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása)következtében

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 50 mikroliternek felel meg.

A kezdő injekciót követően a kezelést havonta egyszer adják. Két adag beadása közötti intervallum nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Amennyiben a látási és anatómia eredmények azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezeléssel, az Eylea alkalmazását abba kell hagyni.

A havonta egyszer történő kezelést a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel. Három vagy több egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

A kezelés ezt követően a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint folytatható, a kezelések közötti időszak fokozatos növelésével mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények stabilak maradnak, azonban a rendelkezésre álló adatok nem elegendőek ahhoz, hogy következtetni lehessen a kezelések közötti intervallumok hosszára. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések közötti intervallumot ennek megfelelően csökkenteni kell.

A monitorozást és a kezelési rendet a kezelőorvosnak kell a beteg kezelésre adott egyéni válaszreakciója alapján meghatározni.

A betegségaktivitás monitorozásának része lehet a klinikai vizsgálat, valamint a funkcionális vagy képalkotó módszerek alkalmazása (pl. optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Diabeteses macula oedema

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 50 mikroliternek felel meg.

Az Eylea-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, öt egymást követő adagig, amelyet aztán 2 havonta egy injekció beadása követ. Az egyes injekciók beadása között nincs szükség ellenőrző vizsgálatra.

Az Eylea-val végzett kezelés első 12 hónapja után, a látási és/vagy anatómiai eredmények alapján, a kezelések közötti időintervallum növelhető, például kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint, amelyben a kezelések között eltelt időtartamot fokozatos növelik mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények állandóak maradnak. A rendelkezésre álló adatok ugyanakkor nem elegendőek ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni ezen időtartamok hosszára vonatkozóan. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően csökkenteni kell.

Ezért ebben az esetben a kezelőorvos határozza meg az ellenőrző vizsgálatok idejét, amelyek lehetnek az injekciók beadásánál gyakrabban.

Ha a látási és anatómiai eredmények alapján a betegnek nem származik előnye a kezelés folytatásából, az Eylea-kezelést abba kell hagyni.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept egyszeri intravitrealis injekcióban, amely 50 mikroliternek felel meg.

További adagok adhatók, ha a látási és/vagy az anatómiai eredmények alapján a betegség továbbra is fennáll. A kiújulás ugyanúgy kezelendő, mint az újonnan megnyilvánuló betegség.

Az ellenőrzések gyakoriságát a kezelőorvosnak kell meghatározni.

A két dózis között eltelt idő nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Különleges betegcsoportok

Máj- és/vagy vesekárosodás

Az Eylea-val nem végeztek specifikus vizsgálatokat máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az Eylea adagjának módosítása lenne szükséges ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

Időskorú betegek

Különleges megfontolások nem szükségesek. DMO-ban szenvedő, 75 évesnél idősebb betegekkel kevés a tapasztalat.

Gyermekek és serdülők

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Az Eylea-nak gyermekek esetében a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV javallatokra nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az intravitrealis injekciózást ebben jártas szakorvosnak kell végeznie az egészségügyi normáknak és a vonatkozó irányelveknek megfelelően. Általánosságban elmondható, hogy megfelelő anesztéziát és aszepszist kell biztosítani, beleértve a széles spektrumú mikrobicid anyagok lokális alkalmazását is (pl. povidon-jodid a szem körüli bőrön, a szaruhártyán és a szemfelszínen). A sebészi kézfertőtlenítés, steril kesztyű, steril kendő és steril szemhéj terpesztő (speculum vagy egyenértékű műszer) alkalmazása javasolt.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött, az üvegtestbe kell szúrni, elkerülve a vízszintes meridiánt, a bulbus középpontja felé irányítva. Ezután kerül beadásra a 0,05 ml injekciós térfogat; az egymást követő injekciókat különböző sclera-pontokon kell beszúrni.

Közvetlenül az intravitrealis injekciózás után ellenőrizni kell, hogy nem emelkedett-e a beteg szemnyomása. Ennek megítélésére alkalmas módszer a látóidegfő (papilla) perfúziójának vizsgálata vagy tonometria végzése. Amennyiben szükséges, a paracentesishez használatos steril műszereknek rendelkezésre kell állniuk.

Az intravitrealis injekciózást követően a beteget tájékoztatni kell, hogy haladéktalanul jelezze, ha endophthalmitisre utaló tünetet észlel (pl. szemfájdalom, vörös szem, fénykerülés, homályos látás).

Minden egyes injekciós üveget csakis egyetlen szem kezelésére szabad alkalmazni.

Az injekciós üveg az ajánlott 2 mg aflibercept adagnál többet tartalmaz. Nem szabad az injekciós üveg teljes térfogatát (100 mikroliter) felhasználni. A többletmennyiséget az injekció beadása előtt ki kell nyomni.

Az injekciós üveg teljes mennyiségének beadása túladagoláshoz vezethet. Ahhoz, hogy a többletmennyiséggel a légbuborék is távozzon, lassan nyomja be a dugattyút, amíg a kupolás dugattyú hengeres alapja egy vonalba ér a fecskendő fekete adagjelző vonalával (ez megfelel 50 mikroliternek, azaz 2 mg afliberceptnek).

Az injekciózást követően megmaradt készítményt ki kell dobni.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésével kapcsolatban lásd a 6.6 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

Az aflibercept hatóanyaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység.

Aktív vagy gyanított ocularis vagy periocularis fertőzés.

Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az intravitrealis injekciózással összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciózást, beleértve az Eylea beadását is, összefüggésbe hozták endophthalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmatogen retinaleválás, retinaszakadás és iatrogen traumás szürkehályog kialakulásával (lásd 4.8 pont). Az Eylea beadásakor mindig megfelelő aszeptikus injekciós technikát kell alkalmazni. Ezenkívül a gyógyszer alkalmazása utáni héten a beteget monitorozni kell az esetlegesen kialakuló fertőzés korai kezelésének biztosítása érdekében. A beteget utasítani kell, hogy haladéktalanul számoljon be minden tünetről, amely endophthalmitisre vagy bármely itt felsorolt állapotra utalhat.

Az intravitrealis injekciózást – ideértve az Eylea beadását is – követő 60 percen belül az intraocularis nyomás emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Különleges elővigyázatossággal kell eljárni rosszul kontrollált glaucomában szenvedő betegeknél (az Eylea beadása tilos, amíg az intraocularis nyomás ≥ 30 Hgmm). Minden esetben ellenőrizni kell mind a szemnyomást, mind a látóideg fő periferiális perfúzióját, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Immunogenitás

Mivel ez egy terápiás fehérje, az Eylea-val szemben felléphet immunreakció. (lásd 4.8 pont). A betegeknek el kell magyarázni, hogy jelezzék, ha intraokuláris gyulladás bármely jelét vagy tünetét észlelik, pl. fájdalom, fénykerülés vagy vörösség, amelyek a túlérzékenységre utaló klinikai jelek lehetnek.

Szisztémás hatások

VEGF gátlók intravitrealis injekcióját követően jelentettek szisztémás mellékhatásokat, beleértve nem szemészeti haemorrhagiákat és arteriális thromboemboliás eseményeket, és fennáll az elméleti kockázata, hogy ezek összefüggésben vannak a VEGF gátlással. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknek a kórelőzményében a megelőző 6 hónapban stroke, átmeneti ischaemiás rohamok, illetve myocardialis infarctus szerepel. Ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

Egyéb

Mint minden más, az AMD-re, a CRVO-ra, BRVO-ra, a DMO-ra és a myopia okozta CNV-re alkalmazott anti-VEGF kezelés esetén, itt is érvényesek az alábbiak:

- Mindkét szemnél egyidejűleg alkalmazott Eylea-kezelés biztonságosságát és hatásosságát szisztematikusan nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Megnövelheti a szisztémás expozíciót, amely fokozhatja a szisztémás nemkívánatos események kockázatát, amennyiben egyidejűleg bilaterális kezelésre kerül sor.
- Más anti-VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) készítménnyel történő együttes alkalmazás.
Nem áll rendelkezésre adat az Eylea és más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszer együttes alkalmazásával kapcsolatban.
- A nedves AMD kezelésére alkalmazott anti-VEGF kezelés után jelentkező retinalis pigment epithelium szakadás kialakulásának rizikófaktorai közé tartozik a kiterjedt és/vagy magas, retinalis pigment epithelium leválás. Az Eylea terápia megkezdésekor elővigyázatossággal kell eljárni azon betegeknél, akik a retinalis pigment epithelium szakadása szempontjából fenti rizikófaktorokkal rendelkeznek.
- A kezelést nem szabad alkalmazni rhegmatogen retinaleválásban, illetve 3-as vagy 4-es stádiumú maculalyukak esetén.
- Retinaszakadás esetén az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni, amíg a szakadást megfelelően helyre nem állították.
- Az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni a következő tervezett kezelés előtt abban az esetben, ha:
 - a BCVA (best-corrected visual acuity; legjobb korrigált látásélesség) legalább 30 betűvel romlott a legutóbb mért látásélességhez képest.
 - subretinalis vérzés jelentkezik, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe \geq a lézió teljes területének 50%-a.
- Az adagot nem szabad beadni elvégzett vagy tervezett intraocularis műtétet megelőző vagy az azt követő 28 napon belül.
- Az Eylea-t nem szabad terhesség alatt használni kivéve, ha az anyára vonatkozó várható előny nagyobb, mint a magzatot érintő potenciális kockázat (lásd 4.6 pont).
- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.6 pont).
- Kevés tapasztalat áll rendelkezésre ischaemiás, CRVO-ban és BRVO-ban szenvedő betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél irreverzibilis funkcionális látásvesztés klinikai tünetei észlelhetők, a kezelés nem ajánlott.

Populációk korlátozott adattal

Csak korlátozott a tapasztalat azoknak a betegeknél a kezelésével kapcsolatban, akiknél I-es típusú diabetes miatt alakult ki DMO, akiknek a HbA1C értéke 12% feletti, valamint akik proliferatív diabeteses retinopathiában szenvednek.

Az Eylea-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív szisztémás fertőzés zajlott vagy egyidejűleg más szembetegségük is fennállt, mint például retinaleválás vagy maculalyuk. Szintén nincs tapasztalat nem beállított hypertoniában szenvedő diabeteses betegek Eylea-kezelésével kapcsolatban. Az ilyen betegek kezelésénél a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a vonatkozó információ hiányát.

Myopia okozta CNV-ben nincs tapasztalat az Eylea-val a nem ázsiai származású betegek, a myopiás CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek, illetve az extrafovealis léziókkal rendelkező betegek kezelésének vonatkozásában.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az Eylea mellett kiegészítésként alkalmazott verteporfin fotodinámiás kezelést (PDT) nem vizsgálták, így nem áll rendelkezésre biztonságossági profil.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.4 pont).

Terhesség

Az aflibercept terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek embriófötális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Bár a szisztémás expozíció ocularis alkalmazást követően nagyon alacsony, az Eylea-t nem szabad a terhesség során alkalmazni, hacsak a lehetséges előnyök nem haladják meg a magzattal kapcsolatos lehetséges kockázatokat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aflibercept kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az Eylea alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt. Az Eylea alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A magas szisztémás expozícióval végzett állatkísérletes eredmények azt jelzik, hogy az aflibercept csökkentheti a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont). A nagyon alacsony szisztémás expozícióval járó ocularis alkalmazást követően nem várhatók ilyen hatások.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Eylea injekció kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel átmeneti látászavar léphet fel az injekcióval vagy a szemvizsgálattal kapcsolatosan. A betegeknek nem szabad gépjárművet vezetni vagy gépeket üzemeltetni, amíg a látásuk kielégítő mértékben helyre nem áll.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Nyolc III. fázisú vizsgálat során összesen 3102 beteg alkotta a biztonságossági populációt. E betegek közül 2501-et kezeltek az ajánlott 2 mg-os dózissal.

Az injekciós eljárással kapcsolatos súlyos, a vizsgálati szerrel kezelt szemben jelentkező, ocularis mellékhatás -az 1900 intravitrealis Eylea injekcióból- kevesebb, mint 1-nél fordult elő, és ezek közé tartozott a vakság, endophthalmitis, retinaleválás, traumás cataracta, cataracta, üvegtesti vérzés, üvegtestleválás és az emelkedett intraocularis nyomás (lásd 4.4 pont).

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatás (az Eylea-val kezelt betegek legalább 5%-ánál) a conjunctivalis vérzés (25%), a csökkent látásélesség (11%), a szemfájdalom (10%), cataracta (8%), az emelkedett intraocularis nyomás (8%), az üvegtestleválás (7%) és az üvegtesti homályok (7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább feltüntetett biztonságossági adatok magukban foglalják a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, DMO és a myopia okozta CNV indikációban végzett, nyolc, III. fázisú vizsgálat során észlelt összes mellékhatást, amelyek lehetségesen oki kapcsolatban állhattak az injekciózással vagy a gyógyszerrel.

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi szabályoknak megfelelő gyakorisági csoportok szerint vannak felsorolva:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A kezelés során jelentkező összes gyógyszer mellékhatás, amit a III. fázisú vizsgálatokban résztvevő betegeknél (a nedves AMD, CRVO, BRVO, DMO és myopia okozta CNV indikációban végzett, III. fázisú vizsgálatok összevont adatai) vagy a forgalomba hozatalt követően jelentettek

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység ***	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Csökkent látásélesség, Conjunctiva vérzés, Szemfájdalom.	A retinalis pigment epithelium szakadása*, A retinalis pigment epithelium leválása, Retina degeneratio, Üvegtesti vérzés, Cataracta, Cataracta corticalis, Nuclearis cataracta, Subcapsularis cataracta, Cornea erosio, Cornea abrasio, Emelkedett intraocularis nyomás, Homályos látás, Üvegtesti homályok, Üvegtesti hátsó határhártya leválás, Az injekció beadási helyén fellépő fájdalom, Idegentest érzés a szemben, Fokozott könnyezés, Palpebralis oedema, Az injekció beadási helyén fellépő vérzés, Keratitis punctata, Conjunctiva hyperaemia, Ocularis hyperaemia.	Endophthalmitis **, Retinaleválás, Retinaszakadás, Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, A szemlencse elhomályosodása, Cornea epithelium defectus, Az injekció beadási helyén fellépő irritáció, Rendellenes érzés a szemben, Szemhéj-irritáció, Elülső csarnoki tárgulat, Cornea oedema.	Vakság, Traumás cataracta, Vitritis, Hypopyon.

* Nedves AMD-vel ismertén összefüggésbe hozható állapotok. Kizárólag a nedves AMD vizsgálatokban volt megfigyelhető.

** Pozitív és negatív tenyésztésű endophthalmitis

*** A forgalomba hozatalt követően jelentett túlérzékenységi reakciók, beleértve a kiütést, pruritust, urticariát és a súlyos anaphilaxiás/anaphylactoid reakciók izolált eseteit is.

Egyes mellékhatások leírása

A nedves AMD III. fázisú klinikai vizsgálataiban gyakrabban fordult elő conjunctiva bevérzés, azoknál a betegeknél, akik antitrombotikus kezelést kaptak. Ez a gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az Eylea-val kezelt betegeknél.

Az arteriális thromboemboliás események (ATE) olyan nemkívánatos események, amelyek lehetségesen összefüggnek a szisztémás VEGF-gátlással. A VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazása után fennáll az arteriális thromboemboliás események -mint a stroke és a myocardialis infarctus- kialakulásának elméleti kockázata.

Az arteriás thromboemboliás események alacsony incidenciával voltak megfigyelhetők az Eylea-val végzett klinikai vizsgálatok alatt AMD-s, DMO-s, RVO-s és myopia okozta CNV-s betegeknel. Ezen indikációkben jelentős különbség nem volt megfigyelve az aflibercepttel kezelt és a komparátor csoport között.

Mint minden terápiás fehérjénél, így az Eylea-nál is fennáll az immunogenitás lehetősége.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

A klinikai vizsgálatok során havi rendszerességgel legfeljebb 4 mg-os adagot alkalmaztak, és kivételes esetekben előfordult túladozás 8 mg-os adaggal.

Nagyobb injekciós térfogattal történő túladozás megnövelheti az intraocularis nyomást. Ezért túladozás esetén az intraocularis nyomást ellenőrizni kell, és ha a kezelőorvos szükségesnek ítéli, akkor megfelelő kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények / Érképződés elleni szerek, ATC kód: S01LA05

Az aflibercept olyan rekombináns fúziós fehérje, amely a humán VEGF receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeiből áll, melyeket a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolnak.

Az afliberceptet kínai hörcsög K1 petesejtben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítják elő.

Az aflibercept olyan oldékony „csali” receptorként viselkedik, amely nagyobb affinitással kötődik a VEGF-A-hoz és PlGF-hez, mint azok természetes receptorai, ezáltal képes gátolni ezeknek a rokon VEGF receptoroknak a kötődését és aktiválódását.

Hatásmechanizmus

A vascularis endothelialis növekedési faktor A (VEGF-A) és a placentalis növekedési faktor (PlGF) az angiogén faktorok VEGF családjának tagjai, amelyek erős mitogén, kemotaktikus és vascularis permeabilitási faktorokként viselkednek az endothel sejtek számára. A VEGF az endothel sejtek felszínén található két, tirozin-kinázzal kapcsolt receptoron, a VEGFR-1-en és a VEGFR-2-n keresztül fejti ki hatását. A PlGF csak a VEGFR-1-hez kötődik, amely a leukocyták felszínén is megtalálható. Ezen receptoroknak a VEGF-A általi túlzott aktivációja kóros neovascularisatiót és túlzott mértékű vascularis permeabilitást eredményezhet. A PlGF szinergizmusban hathat a VEGF-A-val ezekben a folyamatokban, továbbá az is ismert, hogy ez az anyag elősegíti a leukocyták infiltrációját és a vascularis gyulladási folyamatokat.

Farmakodinámiás hatások

Nedves AMD

A nedves AMD kóros chorioidealis neovascularisatióval (CNV) jellemezhető. A vér- és folyadékszivárgás a CNV-ből retina megvastagodást vagy oedemát és/vagy sub-/intraretinalis vérzést okozhat, amely az éleslátás romlását eredményezi.

Az Eylea-val kezelt betegeknel (egy injekció havonta, három egymást követő hónapig, amelyet azután minden 2. hónapban egy injekció követ) a centrális retina megvastagodása [CRT] a kezelés megkezdése után hamar mérséklődött, és a CNV-s lézió átlagos mérete is csökkent, amely megfelelt a havonta adott 0,5 mg ranibizumabbal kapott eredményeknek.

A VIEW1 vizsgálat során, optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálva, a CRT átlagosan csökkent (az 52. héten vizsgálva -130 mikron a minden második hónapban 2 mg Eylea-t kapó csoportban, illetve -129 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). Az 52. heti időpontban a VIEW2 vizsgálatban szintén átlagosan csökkenést mutatott a CRT OCT-vel mérve (-149 mikron a minden második hónapban 2 mg Eylea-t kapó csoportban, illetve -139 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). A CNV méretének csökkenése és a CRT mérséklődése általánosságban véve megmaradt a vizsgálatok második évében is.

Macula oedema CRVO és BRVO következtében

CRVO és BRVO során retina ischaemia alakul ki, melynek következtében VEGF szabadul fel, ami ezt követően destabilizálja a szoros sejtkapcsolatokat és elősegíti az endotél sejtek proliferációját. A VEGF up-regulációja a vér-retina-gát károsodásával, megnövekedett vascularis permeabilitással, retina ödémával és neovascularisatiós komplikációkkal jár.

Hat egymást követő hónapig 2 mg Eylea-val kezelt betegeknel konzisztens, gyors és robusztus morfológiai válasz volt megfigyelhető (centrális retina vastagságban [CRT-ben] mért javulást alapul véve). A 24. héten a CRT csökkenése statisztikailag magasabb volt mint a kontroll mindhárom vizsgálat során (COPERNICUS vizsgálat CRVO-ban: 457 mikrométer vs -145 mikrométer; GALILEO vizsgálat CRVO-ban: -449 mikrométer vs -169 mikrométer; VIBRANT vizsgálat BRVO-ban: -280 mikrométer vs. -128 mikrométer). Ez a CRT csökkenés a kiindulástól fennmaradt a minden egyes vizsgálat végéig: a COPERNICUS vizsgálatban a 100. hétig; a GALILEO vizsgálatban a 76. hétig; a VIBRANT vizsgálatban az 52. hétig.

Diabetese macula oedema

A diabetese macula oedema a diabetese retinopathia következménye és fokozott érpermeabilitás és a retina kapillárisainak károsodása jellemző, amelyek következtében látásélesség-csökkenés léphet fel.

Az Eylea-val kezelt betegeknel, akiknek a többségét II-es típusú diabetese betegként osztályozták, gyors és erőteljes morfológiai választ észleltek (CRT-ben, DRSS pontszámban).

A VIVID^{-DMO} és a VISTA^{-DME} vizsgálatban statisztikailag szignifikáns nagyobb mértékű átlagos csökkenés volt megfigyelhető az 52. héten a CRT-ben a kiinduláshoz képest az Eylea-val kezelt betegek esetében összehasonlítva a lézer kontrollal -192,4 mikron, illetve -183,1 mikron volt a 8 hetente alkalmazott 2 mg (2Q8) Eylea-csoportokban, és -66,2 mikron, , illetve -73,3 mikron a kontroll csoportokban. A csökkenés a VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatokban a 100. héten is megmaradt, rendre -195,8 mikron és -191,1 mikron a 8 hetente alkalmazott 2 mg Eylea-csoportokban és -85,7 mikron, illetve -83,9 mikron a kontroll csoportokban.

A VIVID^{DME} és a VISTA^{DME} vizsgálatban a diabetese retinopathia tünetpontszámában (DRSS) bekövetkezett legalább 2 fokozatnyi javulást értékelték előre meghatározott módon. A DRSS-pontszám a VIVID^{DME} vizsgálatban a betegek 73,7%-ánál, míg a VISTA^{DME} vizsgálatban a betegek 98,3%-ánál volt értékelhető. Az 52. hétre az Eylea 2Q8-csoportokban rendre a betegek 27,7%-ánál, illetve 29,1%-ánál, a kontroll csoportokban pedig 7,5%-ánál, illetve 14,3%-ánál tapasztaltak legalább 2 fokozatnyi javulást a DRSS-ban. A 100. héten ugyanezek a százalékos arányok az Eylea 2Q8 csoportokban 32,6% és 37,1%, a kontroll csoportokban pedig 8,2% és 15,6% voltak.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

A myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV) a patológiás myopiában szenvedő felnőttek látáscsökkenésének gyakori oka. A Bruch-membrán rupturái következtében zajló sebgyógyulási folyamat miatt alakul ki, és a patológiás myopiában előforduló szövődmények közül ez veszélyezteteti leginkább a látást.

A MYRROR-vizsgálatban Eylea-val kezelt betegeknél (egy injekciót adtak a terápia kezdetén, és egy újabb injekciót abban az esetben, ha a betegség perzisztált vagy kiújult), az OCT-vel mért CRT rövidebb a kezelés megkezdése után csökkent az Eylea-nak kedvezve a 24. héten (-79 mikron a 2 mg Eylea-val kezelt csoportjában és -4 mikron a kontrollcsoportban), amely csökkenés a 48. héten is fennmaradt. Ezen felül a CNV laesiók átlagos mérete is csökkent.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nedves AMD

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát nedves AMD-ben szenvedő betegeknél, két randomizált, több vizsgáló helyen végzett, kettősen maszkolt, aktív kontrollos vizsgálatok (VIEW1 és VIEW2) során értékelték mindösszesen 2412 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (1817 beteg kapott Eylea-t). A betegek életkora 49 és 99 év között mozgott, az átlagéletkor 76 év volt. Ezekben a klinikai vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 89%-a (1616/1817) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 63% (1139/1817) volt 75 éves vagy idősebb.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1:1 arányban randomizálták a 4 adagolási csoport valamelyikébe.

- 1) Kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente alkalmazott 2 mg Eylea (Eylea 2Q8);
- 2) 4 hetente alkalmazott 2 mg Eylea (Eylea 2Q4);
- 3) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg Eylea (Eylea 0,5Q4); és
- 4) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg ranibizumab (Eylea 0,5Q4).

A betegek életkora 49-99 év, az átlagéletkor 76 év volt.

A vizsgálatok második évében a betegek továbbra is a kezdeti randomizációnak megfelelő hatáserősséget kaptak, de az adagok ütemezését a látási és anatómiai eredményeknek megfelelően módosították, figyelembe véve azt, hogy a protokoll meghatározása szerint, az egyes adagok közötti időintervallum legfeljebb 12 hét lehetett.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt a protokoll szerinti csoportban, akik megőrizték a látásélességüket, azaz az 52. héten vizsgálva kevesebb, mint 15 betűt veszítettek a látásélességükből a kiindulási értékhez képest.

A VIEW1 vizsgálat 52. hetén az Eylea 2Q8 kezelési csoportban lévő betegek 95,1%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a.

A VIEW2 vizsgálat 52. hetén az Eylea 2Q8 kezelési csoportban lévő betegek 95,6%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a. Az Eylea-ról mindkét vizsgálatban bebizonyosodott, hogy nem rosszabb, és klinikailag egyenértékű a ranibizumab 0,5Q4 kezelési csoport kezelésével.

A két vizsgálat összevont elemzésének részletes eredményeit az alábbi 2. táblázatban és 1. ábrán tüntetjük fel.

2. táblázat: Hatásmutatók az 52. héten (elsődleges elemzés) és a 96. héten; a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai^{B)}

Hatásmutató	Eylea 2Q8 ^{E)} (kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente 2 mg Eylea) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (4 hetente 0,5 mg ranibizumab) (N = 595)	
	52. hét	96. hét ^{G)}	52. hét	96. hét
Az injekciók átlagos száma a kiindulástól	7,6	11,2	12,3	16,5
Az injekciók átlagos száma a második évben (52. héttől a 96. hétig)		4,2		4,7
A látásélességüket megőrző betegek aránya (< 15 betűvesztés a kiindulástól (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Különbség ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Az ETDRS ^{A)} szerinti betűszámmal mért BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest	8,40	7,62	8,74	7,89
Különbség az LS ^{A)} átlag változásában (ETDRS betűk) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Azon betegek aránya, akiknek ≥15 betűt javult a látása a kiinduláshoz képest	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Különbség ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga (Least square)

PPS: Protokoll szerinti csoportokban

^{B)} Teljes elemzési csoport (FAS - Full Analysis Set), az utolsó megfigyelt érték továbbvitele (LOCF - Last Observation Carried Forward) minden elemzésre vonatkozóan, kivéve azon betegek arányát, akik az 52. héten vizsgálva megőrizték a látásélességüket PPS-ben

^{C)} A különbség úgy számítandó, hogy az Eylea-csoport értékéből kivonják a ranibizumab csoport értékét. A pozitív érték az Eylea-nak kedvez.

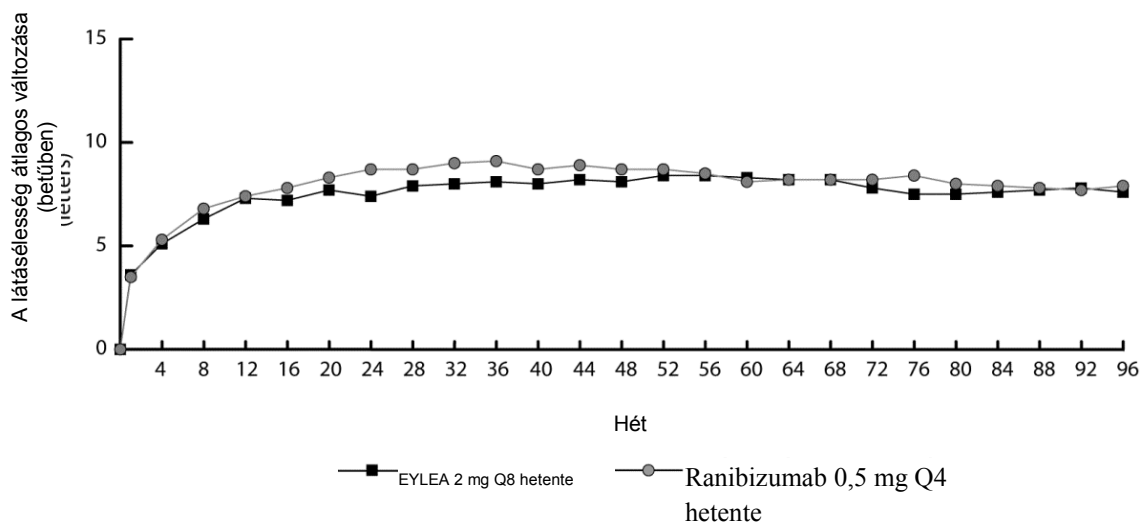
^{D)} A konfidenciaintervallumot (CI) normál közelítéssel számították

^{E)} A kezelés megkezdése után, három, havonta alkalmazott adaggal

^{F)} A konfidenciaintervallum teljes mértékben -10% felett van, amely jelzi, hogy az Eylea nem rosszabb a ranibizumabnál

^{G)} Az 52. héttől kezdve minden csoportot módosított negyedéves kezelési terv alapján kezeltek, amelyben előzetesen megállapított újrakezelési kritériumok alapján az adagolás akár 4 hetes gyakorisággal is történhetett, de nem ritkábban, mint 12 hetente

1. ábra: A látásélesség átlagos változása a 96. héten a kiinduláshoz képest, a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai alapján



A VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatelemzése alapján, a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ-25) szerinti, előre meghatározott másodlagos végpont tekintetében klinikailag jelentős változásokat igazoltak az Eylea-val kapcsolatban, a ranibizumab-tól klinikailag jelentős különbség nélkül. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásnak felelt meg.

Ezen vizsgálatok második éve során, a hatásosság általánosságban véve megmaradt a 96. héten végzett utolsó értékelésig. A vizsgálatok második évében a betegek 2-4%-ának volt arra szüksége, hogy minden injekciót havonta megkapjanak és a betegek harmadának volt szüksége arra, hogy legalább egy injekciót csak egy hónapos kezelési intervallummal kapjanak.

A CNV átlagos területének csökkenése egyértelmű volt mindkét vizsgálat, minden adagolási csoportjában.

A hatásossági eredmények mindkét vizsgálat, minden értékelhető alcsoportjában (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, a lézió típusa, a lézió mérete), valamint az összevont elemzésben is egyezett a teljes populációval kapcsolatban kapott eredményekkel.

Macula oedema CRVO következtében

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát CRVO következtében fellépő macula oedema-ban szenvedő betegeknél, két randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezelés-kontrollos vizsgálat során értékelték (COPERNICUS és GALILEO). Összesen 358 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (217 beteg kapott Eylea-t. A betegek életkora 22 és 89 év között mozgott, az átlagéletkor 64 év volt. Ezekben a CRVO vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 53%-a (112/217) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 18% (38/217) volt 75 éves vagy idősebb.. Mindkét vizsgálatban a betegeket 3:2 arányban randomizálták vagy a 4 hetente beadott 2 mg Eylea (2Q4) vagy a kontroll csoportba, melyben a betegek álinjekciókat kaptak 4 hetente, összesen 6 alkalommal.

Hat, egymást követő havonta alkalmazott injekciót követően a betegek csak abban az esetben kaptak kezelést, amennyiben előre meghatározott újratelezési kritériumoknak megfeleltek, kivéve a GALILEO vizsgálatban résztvevő kontroll-csoport betegei, akik tovább kapták az álinjekciókat (kontroll kontrollja) az 52. hétig. Ettől az időponttól a betegek abban az esetben kaptak kezelést, ha előre meghatározott kritériumoknak megfeleltek.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt, akiknek a kiindulási értékhez képest a 24. héten legalább 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége (BCVA). A másodlagos hatásossági változó a látásélességnek a 24. héten a kiindulási értékhez viszonyított változása volt.

A kezelési csoportok közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt az Eylea javára mindkét vizsgálatban. A látásélességben maximális javulást a 3. hónapban érték el, a látásélességre és a CRT későbbi stabilizálásával a 6. hónapig. A statisztikailag szignifikáns különbség az 52. hétig fennállt.

A két vizsgálat elemzésének részletes eredményeit az alábbi 3. táblázat és 2. ábra mutatja..

3. táblázat: Hatásossági eredmények a 24., 52. és 76./100. héten (Teljes elemzési csoport (FAS – Full Analysis Set) az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével (LOCF – Last Observation Carried Forward)) a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatokban

Hatá-sossági eredmé-nyek	COPERNICUS						GALILEO					
	24 hét		52 hét		100 hét		24 hét		52 hét		76 hét	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Eylea 2 mg ^{E)} (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Azon betegek aránya, akiknek ≥15 betűt javult a legjobb korrigált látáséles-sége a kiindul-ási érték- hez képest	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Súlyozott eltérés ^{A,B)} (95% CI) p-érték	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1, 40,3) p = 0,0003		38,3% (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3, 42,6) p = 0,000 4	
BCVA átlagos változása (SD) a kiindulási értékhez képest ETDRS ^{C)} betű érékben mérve	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)
Átlag LS különbség ^{A,C,D)} (95% CI) p-érték	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1) p = 0,007 0	

A) A különbség az Eylea 2 mg Q4 mínusz a kontroll

B) A különbség és konfidencia intervallum (CI) régióra (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategóriára (>20/200 és ≤20/200) korrigált Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) teszttel került kiszámolásra

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (legjobb korrigált látásélesség)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata)

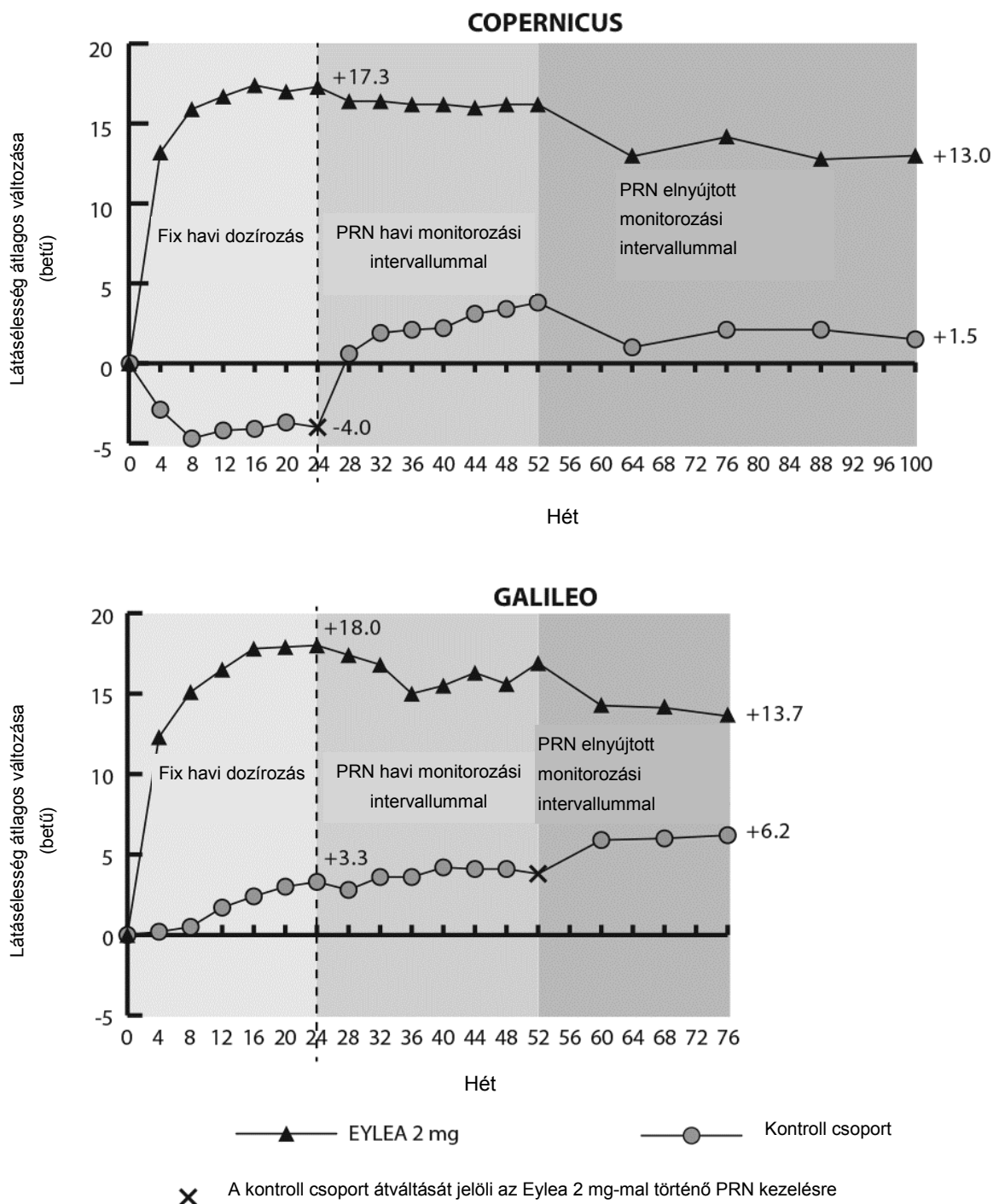
LOCF: Last Observation Carried Forward (az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével)

SD: Szórás

LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga

- D) A legkisebb négyzetek átlagának különbsége és a konfidenciaintervallum (CI) faktoros kezelési csoporttal kiegészített ANCOVA modell alapján, régió (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategória ($>20/200$ és $\leq 20/200$).
- E) A COPERNICUS vizsgálatban a kontroll csoport betegei Eylea-t kaphattak szükség szerint a 24-től az 52. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket 4 hetente ellenőrizték.
- F) A COPERNICUS vizsgálatban mind a kontroll csoport betegei, mind az Eylea 2 mg betegek kaphattak szükség szerint Eylea 2 mg-ot az 52. héttől a 96. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket kötelezően negyedévente ellenőrizték, de ha szükség volt rá, akár 4 hetenként is kontrollálhatták őket.
- G) A GALILEO vizsgálatban mind a kontroll csoport betegei, mind az Eylea 2 mg betegek kaphattak szükség szerint Eylea 2 mg-ot az 52. héttől a 68. hétig 8 hetente; a betegeket kötelezően 8 hetente ellenőrizték.

2. ábra: A látásélesség átlagos változása kezelési csoportonként a 76/100. héten a kiindulási értékhez képest a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatok alapján (teljes elemzési csoport)



A GALILEO vizsgálatban az Eylea-csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 86,4% (n = 89), az álkezelésben részesült csoportban 79,4% (n = 54) volt. A 24. héten ez az arány 91,8% (n = 89) volt az Eylea-csoportban és 85,5% (n = 47) az álcsoportban. Ez az arány a 76. hétig megtartott volt, 84,3% (n = 75) az Eylea-csoportban és 84,0% (n = 42) az álcsoportban.

A COPERNICUS vizsgálatban az Eylea-csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 67,5% (n = 77), az álkezelésben részesült csoportban 68,5% (n = 50) volt. A 24. héten ez az arány 87,4% (n = 90) volt az Eylea-csoportban és 58,6% (n = 34) az

álcsoportban. Ez az arány a 100. hétig megtartott volt, 76,8% (n = 76) az Eylea-csoportban és 78,0% (n = 39) az álcsoportban. Az álkezelésben részesült csoport betegei a 24. héttől beválaszthatók voltak az Eylea-kezelésben részesülők csoportjába.

Az Eylea-kezelés mind a perfundált, mind a nem perfundált betegek kiindulási alcsoportjában hasonlóan kedvező hatással volt a látásfunkcióra. A hatásossági eredmények minden értékelhető alcsoportban (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, CRVO fennállásának ideje) minden vizsgálatban egyezett a teljes populációval kapott eredményekkel.

A GALILEO és COPERNICUS vizsgálatok összevont adatelemzésében, a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ 25) szerint, az Eylea az előre meghatározott másodlagos hatásossági végpontban klinikailag jelentős változásokat mutatott. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásának felelt meg.

Macula oedema BRVO következtében

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, a hemi-retinalis vena occlusio eseteit is magába foglaló BRVO (VIBRANT) következtében kialakult macula oedemában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban értékelték. Összesen 181 (Eylea-val 91) kezelt beteg volt értékelhető hatásosság tekintetében. A betegek életkora 42 és 94 év között mozgott, az átlagéletkor 65 év volt. Ebben a BRVO vizsgálatban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 58%-a (53/91) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 23% (21/91) volt 75 éves vagy idősebb. A vizsgálatban a betegeket 1:1 arányban randomizálták vagy a kezdeti 6 hónapban havi rendszerességgel adott, majd 8 hetente adott 2 mg Eylea-kezelésre vagy a kezdetben alkalmazott lézeres fotokoagulációra (lézeres kontroll csoport). A betegek a lézeres kontroll csoportban legkorábban a 12. hét elején részesülhettek további lézeres fotokoagulációban (úgynevezett „kiegészítő lézeres kezelés”), amennyiben szükség volt rá. A minimum időintervallum a lézeres fotokoagulációs kezeléseket között 12 hét volt. Előre meghatározott kritériumok szerint a 24. héttől a lézeres kezelés csoportban lévő betegek kaphattak kiegészítő kezelést 2 mg Eylea-val, amennyiben szükség volt rá, 3 hónapon keresztül 4 hetente, majd ezt követően 8 hetente.

A VIBRANT vizsgálatban az elsődleges végpont azon betegek hányada volt, akiknél legalább 15 betű javulás volt tapasztalható a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) a 24. héten, a kezdeti értékhez viszonyítva és az Eylea-csoport hatékonyabbnak bizonyult a lézeres kontrollhoz képest.

A másodlagos hatásossági végpont megváltozott, a 24. héten a kiindulási értékhez képest, ami statisztikailag szignifikáns volt az Eylea javára a VIBRANT vizsgálatban. A látásjavulás gyorsan ment végbe, a 3. hónapban a csúcra érve, mely hatás kitartott a 12. hónapig.

A lézeres csoportban 67 beteg kapott kiegészítő kezelést Eylea-val a 24. héttől (aktív kontroll/Eylea 2 mg csoport), mely kezelés a látásélességben körülbelül 5 betű javulást eredményezett a 24. héttől az 52. hétig.

A VIBRANT vizsgálatról részletes információ a 4. táblázatban és a 3. ábrán található.

4. táblázat: Hatásossági végpontok a 24. és az 52. héten (teljes elemzési csoport, LOCF) a VIBRANT vizsgálatban

Hatásossági végpont	VIBRANT			
	24. hét		52. hét	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktív kontroll (lézer) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktív kontroll (lézer)/Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Azon betegek hányada, akiknek ≥ 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Súlyozott különbség ^{A,B} (%) (95% CI) p-érték	26,6% (13,0, 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p=0,0296	
A legjobb korrigált látásélesség átlagos változása (BCVA) az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Az eredmények átlagos különbsége ^{A,C} (95% CI) p-érték	10,5 (7,1, 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p=0,0035 ^{F)}	

A) Különbség az Eylea 2 mg Q4 és a lézeres kontroll között

B) A különbség és a 95%-os CI a Mantel-Haenszel súlyozási séma alapján számolva, a régióra (Észak Amerika vs. Japán) és a kiindulási BCVA kategóriára korrigálva ($> 20/200$ és $\leq 20/200$)

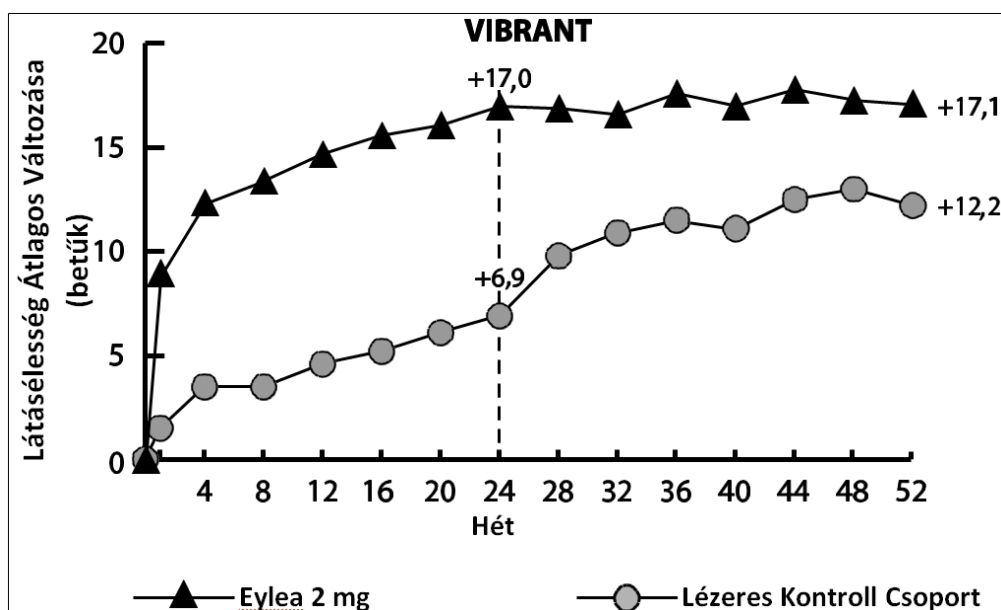
C) Az eredmények átlagos különbsége és a 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, ahol a kezelési csoport, a kiindulási BCVA kategória ($> 20/200$ és $\leq 20/200$) és a régió (Észak Amerika vs. Japán) fix értékek és a kiinduláskor mért BCVA kovariáns.

D) A 24. héttől a kezelési intervallum az Eylea-kezelési csoportban minden résztvevőnél 4 hétről 8 hétre lett kiterjesztve a 48. hétig.

E) A 24. héttől a lézeres csoport tagjai kiegészítő Eylea-kezelésben részesülhettek, amennyiben az előre meghatározott besorolási feltételekből legalább egynek megfeleltek. Ebből a csoportból összesen 67 résztvevő kapott kiegészítő kezelést. A kiegészítő Eylea-kezelés kötött volt, 4 hetente 2 mg Eylea 3 alkalommal, amit a 8 hetente beadott injekciók követtek.

F) Nominális p-érték

3. ábra: A legjobb korrigált látásélesség átlagos változása (BCVA) az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest az 52. hétig a VIBRANT vizsgálatban.



Kezdetben a perfundált betegek aránya az Eylea-csoportban 60%, míg a lézeres csoportban 68% volt. A 24. hétre ez az arány 80% és 67%-ra változott. Az Eylea-csoportban a perfundált betegek aránya az 52. hétig változatlan volt. A lézeres csoportban, ahol a betegek alkalmasak voltak a kiegészítő Eylea-kezelésre a 24. héttől, a perfundált betegek aránya 78%-ra növekedett az 52. hétre.

Diabeteses macula oedema

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, DMO-s betegekkel végzett vizsgálatban értékelték (VIVID^{DME} and VISTA^{DME}). Összesen 862 beteg volt kezelve és volt értékelhető a hatásosság tekintetében. Az 576 Eylea-val kezelt beteg életkora 23 és 87 év között mozgott, az átlagéletkor 63 év volt. Ezekben a DMO vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 47%-a (268/576) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 9% (52/576) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegek többségének II-es típusú diabetes mellitusa volt.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 3 adagolási rend valamelyikébe:

- 1) Eylea 2 mg, kezdetben havi rendszerességgel 5 injekció, majd 8 hetente (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea 2 mg, 4 hetente (Eylea 2Q4); és
- 3) a macula lézeres fotokoagulációja (aktív kontroll).

A 24. héttől kezdődően azok a betegek, akiknek a látása előre meghatározott küszöbértéket elérően romlott, kiegészítő kezelést kaphattak: az Eylea-csoport betegeinek lézeres, míg a kontroll csoport betegeinek Eylea-kezelést adhattak.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a BCVA átlagos változása volt a vizsgálat megkezdése és az 52. hét között és mind az Eylea 2Q8, mind pedig az Eylea 2Q4 csoportban is statisztikai szignifikanciát mutatott és hatásosabbnak bizonyult a kontroll csoportnál. Ez az előny a 100. hétig megmaradt.

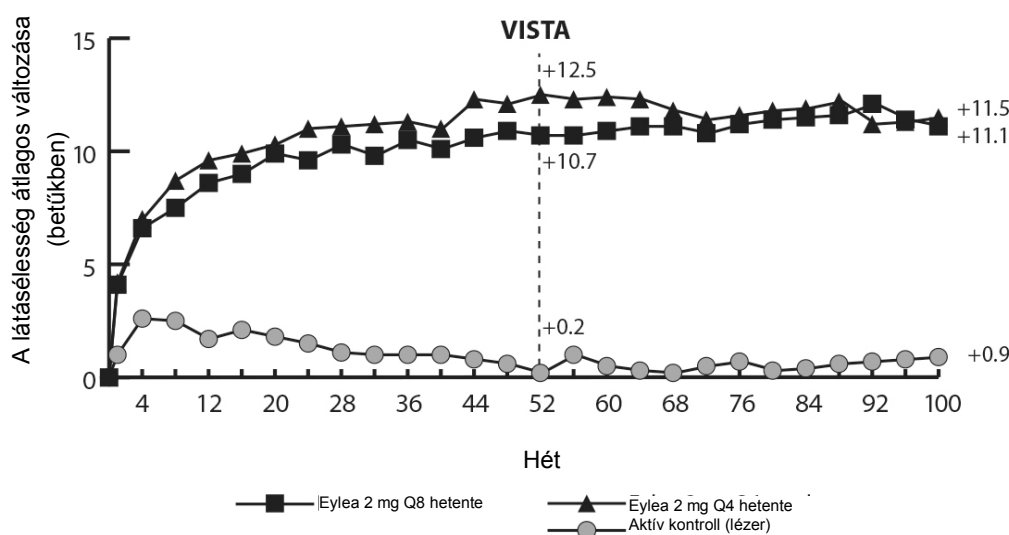
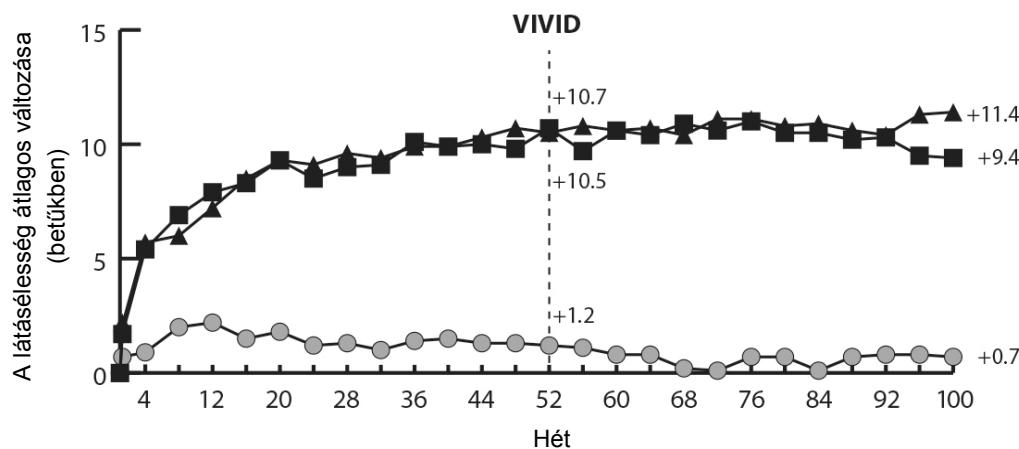
A VIVID^{DME} és a VISTA^{DME} vizsgálatok elemzéseinek részletes eredményeit az alábbi 5. táblázat és 4. ábra tünteti fel.

5. táblázat: A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatok hatásossági végpontjai az 52. és a 100. héten (teljes elemzési csoport, LOCF)

Hatásossági végpontok	VIVID ^{DMO}						VISTA ^{DMO}					
	52. hét			100. hét			52. hét			100. hét		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)
A BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest az ETDRS ^E betűértékkel mérve	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Legkisebb négyzetek átlagának különbsége ^{B,C,E} (97,5% CI)	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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Azon betegek aránya, akiknél a kiinduláshoz képest ≥ 15 betűt javult	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Korrigált különbség ^{D,C,E} (97,5% CI)	24,2% (13,5; 34,9)	23,3% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

- A A havonta egyszer, összesen 5 alkalommal adott injekciós kezelés megkezdését követően
- B A legkisebb négyzetek átlaga és a CI az ANCOVA modellen alapult, amelynél a kiindulási BCVA mérés volt a kovariáns és egy tényező a kezelési csoport vonatkozásában. Ezenfelül a régiót (Európa/Ausztrália vs. Japán) vonták be tényezőként a VIVID^{DMO} vizsgálatba és a kórelőzményben szereplő MI-t és/vagy CVA-t mint tényezőt a VISTA^{DMO} vizsgálatba.
- C Különbség az Eylea-csoport mínusz az aktív kontroll (lézeres) csoport között
- D A különbséget konfidencia-intervallummal (CI) és statisztikai próbával számították ki, a Mantel-Haenszel súlyozási rendszerrel, amit a régióval korrigáltak (Európa/Ausztrália vs. Japán) a VIVID^{DMO} vizsgálat esetén, míg a kórelőzményben szereplő MI-vel vagy CVA-val a VISTA^{DMO} vizsgálat esetén
- E BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)
LS: az ANCOVA-ból származó legkisebb négyzetek átlaga
CI: konfidencia-intervallum

4. ábra: A BCVA átlagos változása a vizsgálat megkezdése és a 100. hét között, ETDRS betűértékkel mérve a VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatok során



A kezelés hatásai az értékelhető alcsoportokban (pl. életkor, nem, rassz, kiindulási HbA1c-szint, kiindulási látásélesség, korábbi anti-VEGF-terápia) minden vizsgálatban és az összevont elemzésben általában véve egyeztek a teljes populációban kapott eredményekkel.

A VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatokban 36 (9%) és 197 (43%) beteg kapott korábban anti-VEGF-terápiát, 3 hónapos vagy hosszabb kimosási szakkkal. A korábban VEGF-gátló terápiában részesült betegek alcsoportjában a kezelés hatásai hasonlóak voltak az azoknál a betegeknek tapasztaltakhoz, akik nem kaptak VEGF-gátlót.

A kétoldali betegségben szenvedők alkalmasak voltak, hogy anti-VEGF-kezelésben részesüljenek a másik szemük esetében is, ha a kezelőorvos ezt szükségesnek állapította meg. A VISTA^{DMO} vizsgálatban az Eylea-val kezelt betegek közül 217-en (70,7%) kaptak mind a két szemükbe Eylea injekciót a 100. hétig, míg a VIVID^{DMO} vizsgálatban az Eylea-val kezelt betegek közül 97-en (35,8%) kaptak egyéb anti-VEGF-kezelést a másik szemükbe.

Egy független összehasonlító vizsgálatban (DRCR.net Protocol T) olyan adagolási rendet használt, mely szigorú OCT-n és látás újra-kezelési kritérián alapult. Az aflibercepttel kezelt csoportban (n = 224) az 52. héten ez az adagolási rend átlagosan 9,2 injekciót jelentett a betegeknek, mely hasonlóan adódott az Eylea 2Q8 (2 mg Eylea 8 hetente) csoportban felhasznált adagok számához a VIVID^{DMO} and VISTA^{DMO} vizsgálatokban. Míg az aflibercept kezelési csoport általános hatásossága a

Protocol T vizsgálatban hasonlóan adódott az Eylea 2Q8 csoporthoz a VIVID^{DMO} and VISTA^{DMO} vizsgálatokban. Átlagosan 13,3 betű javulás volt tapasztalható a látásban– a betegek 42%-a legalább 15 betűt- a Protocol T vizsgálatban. A szemészeti és szisztémás biztonságossági profil (beleértve az arteriás thromboemboliás eseményeket is) hasonlóan adódott, mint a VIVID^{DMO} and VISTA^{DMO} vizsgálatokban.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezeléssel kontrollált vizsgálat során értékelték kezelésben korábban nem részesült, myopia okozta CNV-ban szenvedő ázsiai betegeknél. Összesen 121 beteget kezeltek és volt a hatásosság szempontjából értékelhető (ebből 90 Eylea-val). A betegek életkora 27 és 83 év között mozgott, az átlagéletkor 58 év volt. Ebben a CNV vizsgálatban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 36%-a (33/91) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 10% (9/91) volt 75 éves vagy idősebb.

A betegeket 3:1 arányban randomizálták 2 mg Eylea intravitrealis alkalmazására vagy álinjekciók alkalmazására, amelyekből egyet a vizsgálat kezdetén adtak be. A további injekciókat havonta alkalmazták, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult a 24. hétig, amikor is az elsődleges végpontot értékelték. Ezt követően mindkét csoport betegei továbbra is kaphattak újabb injekciókat, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult.

Az elsődleges végpont (a BCVA-ban bekövetkezett változás) és a megerősítő másodlagos hatásossági végpont (a BCVA-ban 15 betűs javulást mutató betegek aránya) tekintetében a kezelési csoportok között a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. héten észlelt különbség statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt az Eylea esetében. A két végpont tekintetében észlelt különbségek a 48 héten át fennmaradtak.

A MYRROR-vizsgálat elemzéséből származó részletes eredményeket a 6. táblázat és az 5. ábra mutatja be alább.

6. táblázat: Hatásossági végpontok a 24. héten (elsődleges elemzés) és a 48. héten a MYRROR-vizsgálatban (teljes elemzési adatkészlet a LOCF^{A)} módszerrel)

Hatásossági végpont	MYRROR			
	24. hét		48. hét	
	Eylea 2 mg ^{l)} (N = 90)	Álkezelés (N = 31)	Eylea 2mg ^{l)} (N = 90)	Álkezelés/ Eylea 2mg ^{l)} (N = 31)
A BCVA ^{B)} -ban bekövetkezett átlagos változás az ETDRS betűszám alapján mérve a vizsgálat kezdetéhez képest (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
A legkisebb négyzetek átlagának különbsége (LS mean) ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
A vizsgálat kezdetéhez képest ≥ 15 betűs javulást elérő betegek aránya	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Súlyozott különbség ^{D,F)} (95% CI)	29,2% (14,4, 44,0)		21,0% (1,9, 40,1)	

^{A)} LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)

^{B)} BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: standard deviáció

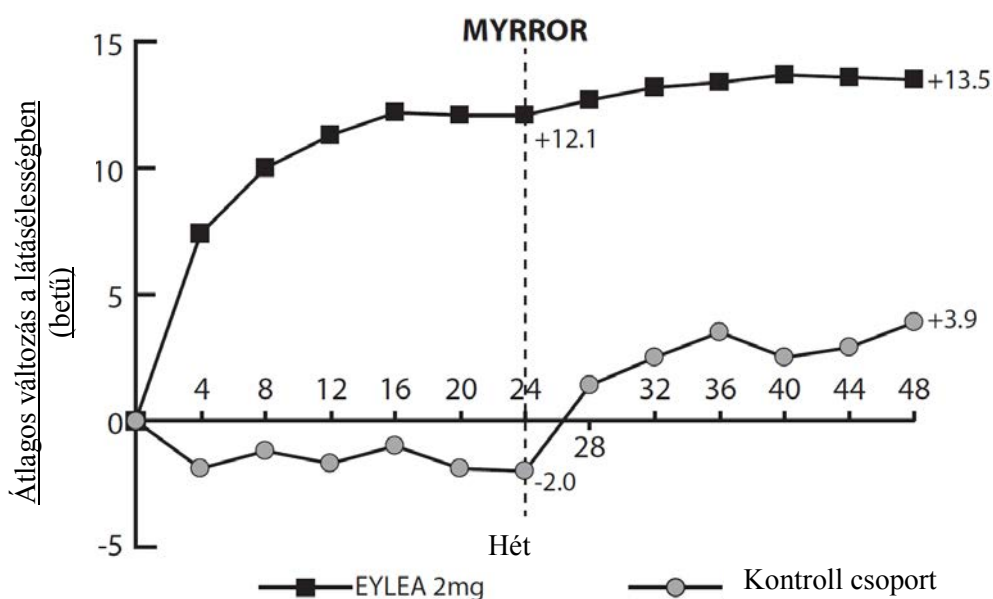
^{C)} LS mean: az ANCOVA modellből származó legkisebb négyzetek átlaga

^{D)} CI: konfidencia-intervallum

^{E)} LS mean és 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, melyben a kezelési csoport és az ország (ország megjelölés) volt a fix hatás, a vizsgálat kezdetén kapott BVCA pedig a kovariáns.

^{F)} A különbség és a 95%-os CI kiszámítása a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) próbával történt, amelyet korrigáltak az országra (országmegjelölések)

5. ábra: A MYRROR-vizsgálatban a vizsgálat kezdetén tapasztalt látásélességben a 48. hétre bekövetkezett átlagos változás kezelési csoportonként (teljes elemzési adatkészlet, LOCF)



Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Eylea vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a nedves AMD, a CRVO, BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Eylea-t közvetlenül az üvegtestbe adják be azért, hogy helyi hatását a szemben fejtsse ki.

Felszívódás / Eloszlás

Az intravitrealis alkalmazást követően az aflibercept a szemből lassan szívódik fel a szisztémás keringésbe, és ott elsősorban a VEGF-fel képzett inaktív, stabil komplexként figyelhető meg. Ugyanakkor csak a „szabad aflibercept” képes az endogén VEGF megkötésére.

Neovascularis nedves AMD-ben szenvedő, 6 beteggel végzett, gyakori mintavételt alkalmazó, farmakokinetikai alvizsgálatban a 2 mg-os intravitrealis injekció beadását követő 1-3 napban a szabad aflibercept maximális plazmakoncentrációja (szisztémás C_{max}) alacsony, átlagosan körülbelül 0,02 mikrogramm/ml volt (tartomány: 0-0,054), míg majdnem minden beteg esetében a gyógyszer kimutathatatlan volt két héttel az alkalmazást követően. Ha az afliberceptet 4 hetente, intravitrealisan alkalmazzák, akkor nem halmozódik fel a plazmában.

Az aflibercept átlagos maximális plazmakoncentrációja körülbelül 50-500-szor alacsonyabb volt, mint az az aflibercept-koncentráció, amely az állatmodellek szerint a szisztémás VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges. Ezen modellekben vérnyomásváltozást figyeltek meg, miután a keringésben lévő szabad aflibercept szintje elérte a körülbelül 10 mikrogramm/ml-t, majd amint az aflibercept szintje körülbelül 1 mikrogramm/ml alá süllyedt, a vérnyomás visszatért a kiindulási értékre. A betegeknél alkalmazott 2 mg-os intravitrealis adag után, számítások szerint, a szabad aflibercept átlagos maximális koncentrációja 100-szor alacsonyabb, mint az az aflibercept-koncentráció, amely a szisztémás VEGF felének megkötéséhez szükséges volt (2,91 mikrogramm/ml) egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban. Ezért a szisztémás farmakodinámiás hatások, úgymint a vérnyomásváltozás előfordulása nem valószínű.

A CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő betegekkel végzett farmakokinetikai alvizsgálatokban a szabad aflibercept átlagos C_{max} értéke a plazmában közel azonos volt, 0,03 és 0,05 mikrogramm/ml tartományban, valamint az egyéni értékek nem voltak magasabbak 0,14 mikrogramm/ml-nél. Ezt követően az aflibercept plazmakoncentrációja általában egy héten belül a kimutathatósági határ közelébe ért vagy az alá csökkent; a már nem detektálható koncentrációkat minden beteg esetében a 4. hét végére, a következő injekciózás előtt elérték.

Elimináció

Mivel az Eylea fehérje alapú gyógyszer, nem végeztek a metabolizmusával kapcsolatos vizsgálatokat.

A szabad aflibercept a VEGF megkötése után azzal stabil, inert komplexet képez. Akárcsak más nagyméretű fehérjék esetén is, feltételezik, hogy mind a szabad, mind a kötött aflibercept is proteolitikus lebomlás révén távozik a szervezetből.

Vesekárosodás

Az Eylea-val nem végeztek specifikus vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A farmakokinetikai elemzés szerint, amelyet a VIEW2 vizsgálat betegeivel végeztek, akiknek 40%-a szenvedett vesekárosodásban (24% enyhe, 15% közepes és 1% súlyos), a minden 4. vagy 8. heti intravitrealis alkalmazást követően nem találtak különbséget az aktív gyógyszer plazmakoncentrációjában.

Hasonló eredményeket láttak CRVO-ban szenvedő betegek esetén a GALILEO vizsgálatban, illetve DMO-ban szenvedő betegeknél a VIVID^{DMO} vizsgálatban, illetve myopia okozta CNV-ben szenvedő betegeknél a MYRROR-vizsgálatban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózistoxicitással kapcsolatos nem klinikai vizsgálatok során tapasztalt hatásokat csak olyan szisztémás expozíciós szinteknél figyeltek meg, amelyek meghaladják a tervezett klinikai dózis intravitrealis alkalmazása után mérhető maximális humán expozíciós szintet, így ezek klinikai jelentősége csekély.

A maximális humán expozíciós szintet meghaladó szisztémás expozíciót okozó mennyiségű aflibercepttel intravitrealisan kezelt majmok esetében az orrkagylók légúti hámjának erosióit és fekélyeit figyelték meg. A C_{max} - és AUC-értékek alapján a szabad aflibercepttel kapcsolatos szisztémás expozíció körülbelül 200-szor illetve 700-szor volt magasabb, ha ezeket az értékeket összehasonlították az embereknél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel. Majmok esetében, a 0,5 mg/szemnek megfelelő, káros hatást nem okozó szintnél (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) a szisztémás expozíció a C_{max} - és AUC-értékek alapján 42-szer illetve 56-szor magasabbnak mutatkozott.

Az aflibercept mutagén vagy karcinogén hatásával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

Az aflibercept intrauterin fejlődésre gyakorolt hatását egy embriofötális fejlődési vizsgálat során igazolták, amelyet vemhes nyulakkal, a gyógyszer intravénás (3-60 mg/kg) és szubkután (0,1-1 mg/kg) alkalmazásával végeztek. Az anyai NOAEL 3 mg/kg-os és 1 mg/kg-os dózisonál volt. Fejlődési NOAEL-t nem azonosítottak. 0,1 mg/kg dózisonál a C_{max} - és kumulatív AUC-értékek alapján a szabad aflibercept szisztémás expozíciója 17-szer illetve 10-szer magasabb volt, ha ezeket az értékeket összehasonlították az embereknél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel.

A férfi és női termékenységre kifejtett hatásokat egy majmokkal végzett, 6 hónapos vizsgálatban tárták fel, amelynek során intravénásan, 3-30 mg/kg-os dózistartományban alkalmaztak afliberceptet. A menstruáció elmaradását vagy rendszertelenné válását összefüggésbe hozták a női reprodukciós hormonszintek változásával, továbbá a spermiumok morfológiájának és motilitásának változását észlelték az összes dózisszint esetén. A 3 mg/kg-os intravénás adagot követően észlelt szabad aflibercepttel kapcsolatos C_{max} - és AUC-értékek alapján a szisztémás expozíció körülbelül 4900-szor és 1500-szor magasabb volt, mint az embereknél a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően megfigyelt expozíció. Az összes változás reverzibilis volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 20
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (a pH beállításához)
Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (a pH beállításához)
Nátrium-klorid
Szacharóz
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

Alkalmazás előtt a bontatlan injekciós üvegű Eylea-t legfeljebb 24 óráig lehet szobahőmérsékleten (25°C alatt) tárolni. Az injekciós üveg felbontása után aseptikus körülmények között járjon el!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 mikroliter oldat injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (elasztomer gumi) és egy 18 G-s, szűrős tűvel. 1 darabos kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az injekciós üveg kizárólag egyszer használatos.

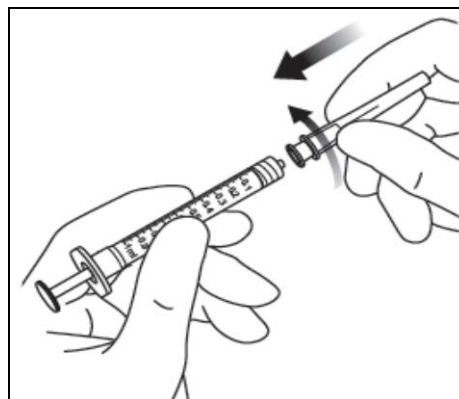
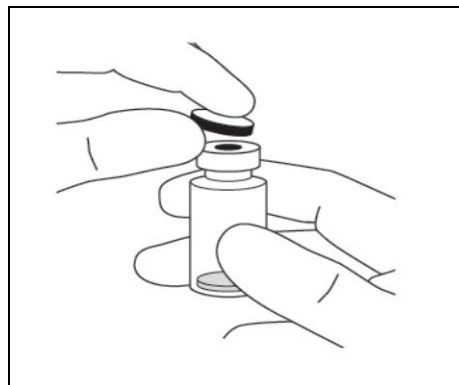
Mivel az üveg nagyobb térfogatot (100 mikroliter) tartalmaz, mint az ajánlott dózis (50 mikroliter), az alkalmazás előtt az üveg térfogatának egy részét el kell dobni.

Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést, vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja el.

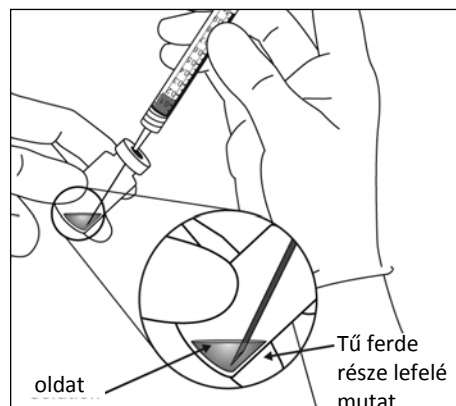
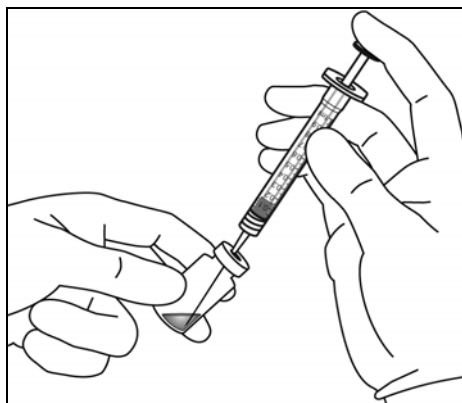
Az intravitrealis injekciózáshoz 30 G x ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni.

Az injekciós üveggel kapcsolatos használati utasítás

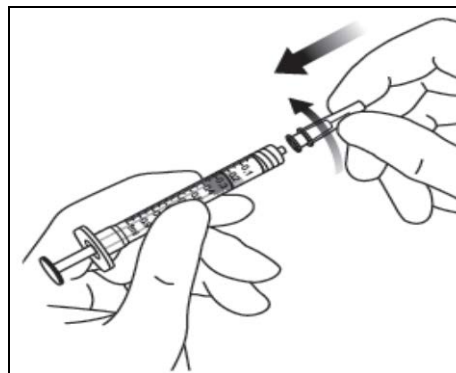
1. Távolítsa el a műanyag kupakot, és fertőtlenítse az injekciós üveg gumidugójának külső részét.
2. Csatlakoztassa a dobozban mellékelt 18 G-s, 5 mikronos szűrővel rendelkező tűt egy 1 ml-es, Luer-záras fecskendőre.



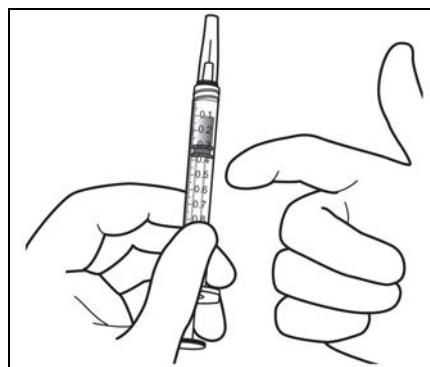
3. Nyomja bele a szűrős tűt az injekciós üveg gumidugójának közepébe olyan mélyre, hogy teljesen belemenjen az üvegbe és a tű hegye elérje az injekciós üveg alját vagy az aljának a peremét.
4. Aszeptikus technika alkalmazásával, szívja fel a fecskendőbe az Eylea injekciós üvegének teljes tartalmát úgy, hogy eközben az injekciós üveget függőleges helyzetben, kicsit döntve tartja, ezzel elősegítve az üveg teljes tartalmának felszívását. A levegő bejutásának megakadályozása érdekében biztosítsa, hogy a szűrős tű elmerüljön a folyadékban. Az üveget tartsa megdöntve a felszívás alatt, hogy a szűrős tű elmerüljön a folyadékban.



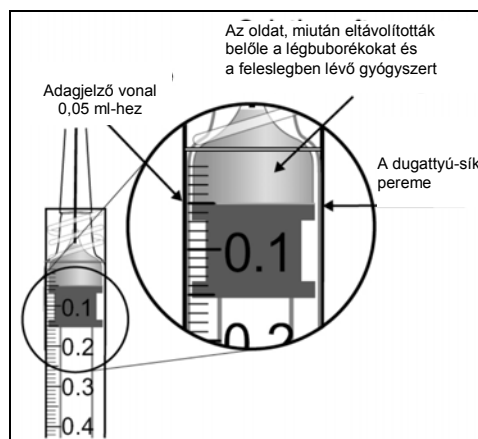
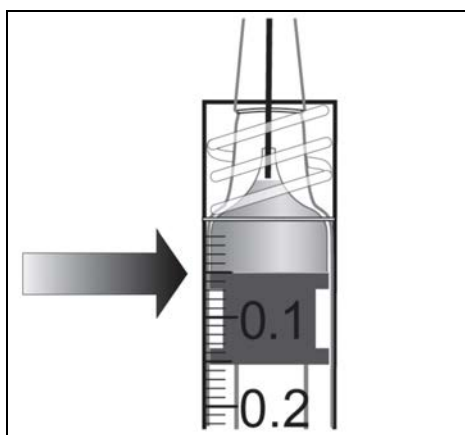
5. Az injekciós üvegből történő felszívás során győződjön meg róla, hogy a dugattyúszár teljes mértékben hátra van húzva azért, hogy teljesen kiürülhessen a szűrős tű.
6. Távolítsa el, és megfelelően dobja ki a szűrős tűt.
Megjegyzés: A szűrős tű nem használható intravitrealis injekciózáshoz.
7. Aszeptikus technika alkalmazásával, stabilan csavarjon egy 30 G x 1/2 hüvelykes injekciós tűt, a fecskendő végének Luer-zárjára.



8. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.



9. Az összes buborék, valamint a feleslegben lévő gyógyszer eltávolításához lassan nyomja előre a dugattyút, így a dugattyú vége egy vonalba kerül a fecskendő 0,05 ml-es jelzésével.



10. Az injekciós üveg kizárólag egyszer használatos.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/797/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. november 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, New York 12144
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Németország

GP Grenzach Produktions GmbH
Emil-Barell-Straße 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd Annex I: Alkalmazási előírás 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében és annak frissítéseiben megállapított, és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A termék bevezetés előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamnak meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal a végső oktató anyagról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az illetékes nemzeti hatóságokkal történt egyeztetést és elfogadást követően minden tagállamban, ahol az Eylea forgalomba kerül, a myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV), mint új javallat bevezetésekor és a bevezetést követően minden szemészeti szakrendelést, ahol várhatóan Eylea-t alkalmaznak, egy szakorvosoknak szóló frissített információs csomaggal lát el, amely a következőket tartalmazza:

- Szakorvosoknak szóló információ
- Az intravitrealis injekciós eljárást bemutató videofilm
- Az intravitrealis injekciós eljárást bemutató piktogram
- Betegeknek szóló információs csomagok

A szakorvosoknak szóló információnak tartalmaznia kell a következő kulcsfontosságú elemeket:

- Alkalmazási előírás
- Kinek adható az Eylea
- Steril technikák, beleértve a szemkörüli és szemfelszíni fertőtlenítést a fertőzésveszély csökkentésére
- Antibiotikumok alkalmazása
- Povidon-jód vagy egyenértékű fertőtlenítőszer alkalmazása
- Az intravitrealis injekció beadásának módszerei
- A túlادagolás elkerülése érdekében az Eylea beadása előtt a folyadék-többlet eltávolításának szükségessége az előretöltött fecskendőből,
- Beteg megfigyelése az intravitrealis injekciót követően
- Az intravitrealis injekciózással kapcsolatban fellépő nemkívánatos események kulcsfontosságú jelei és tünetei, beleértve az endophthalmitist, megemelkedett intraocularis nyomást, retinalis pigment epithelium szakadást és a cataractát
- Az intravitrealis injekciózással kapcsolatban fellépő nemkívánatos események kezelése
- Fogamzóképes nők hatékony fogamzásgátló módszert kell, hogy alkalmazzanak, illetve terhes nőknél nem alkalmazható az Eylea.

A betegeknek szóló információs csomagnak, melyet mind betegtájékoztató-füzetek, mind hangos CD formában is rendelkezésre kell bocsátani, a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Betegtájékoztató
 - Kinek adható az Eylea
 - Hogyan kell felkészülni az Eylea-kezelésre
 - Melyek az Eylea-kezelést követő lépések
 - Az intravitrealis injekciózással kapcsolatban fellépő nemkívánatos események kulcsfontosságú jelei és tünetei, beleértve az endophthalmitist, megemelkedett intraocularis nyomást, retinalis pigment epithelium szakadást és a cataractát
 - Mikor kell egészségügyi szakember sürgős segítségét kérni
 - Fogamzóképes nők hatékony fogamzásgátló módszert kell, hogy alkalmazzanak, illetve terhes nőknél nem alkalmazható az Eylea.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedésekre teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettségek**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül kell megtennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>Engedélyezést követő hatékonysági vizsgálat (PAES)</p> <p>Az engedélyezés után egy randomizált vizsgálatot kell végezni neovascularis (nedves) AMD-ben szenvedő betegekben, amelynek elsődleges célja összehasonlítani a standard 8 hetenkénti adagolást a látási és anatómiai eredmények alapján ütemezett reaktív kezeléssel, amely a CHMP jóváhagyott protokollján alapul.</p>	<p>A végső vizsgálati eredmények beadási határideje 2018. december 31.</p>
<p>Engedélyezést követő hatékonysági vizsgálat (PAES)</p> <p>Az engedélyezést követő intervenciós hatásossági vizsgálatot kell végezni diabeteses macula oedemában szenvedő betegeknél. A vizsgálat elsődleges célja összehasonlítani az Eylea-val végzett kezelés első, kezdeti évét követően a standard 8 hetenkénti adagolást alternatív kezelésekkel, mint a látási és anatómiai eredmények alapján kiterjesztett adagolások közötti szünet (PRN és treat-and-extend).</p>	<p>A végső vizsgálati eredmények beadási határideje: 2019. november</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

Előretöltött fecskendő

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

aflibercept

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

aflibercept

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Poliszorbát 20

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (pH-beállításhoz)

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (pH-beállításhoz)

Nátrium-klorid

Szacharóz

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, előretöltött fecskendőben

Egy előretöltött fecskendő 3,6 mg afliberceptet tartalmaz 90 mikroliter (40 mg/ml) izoozmotikus oldatban.

2 mg/0,05 ml egyszeri adaghoz.

A többletmennyiséget az injekció beadása előtt ki kell nyomni.

1 előretöltött fecskendő (3,6 mg/90 mikroliter).

Egyszeri adag: 2 mg/0,05 ml

A többletmennyiséget ki kell nyomni.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravitrealis alkalmazás.

Kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Csak a beadásra szolgáló, tiszta helyiségben nyissa ki a steril buboréksomagolást.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a buborécsomagolásban és a dobozban.

Alkalmazás előtt, a bontatlan buborécsomagolást legfeljebb 24 óráig lehet szobahőmérsékleten (25°C alatt) tárolni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
Előretöltött fecskendő

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció

aflibercept

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

aflibercept

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Egy előretöltött fecskendő 3,6 mg/90 mikrolitert (40 mg/ml) tartalmaz izoozmotikus oldatban.
2 mg/0,05 ml egyszeri adaghoz.

A többletmennyiséget az injekció beadása előtt ki kell nyomni.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravitrealis alkalmazás.

Kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Csak a beadásra szolgáló, tiszta helyiségben nyissa ki a steril buborékcsoomagolást.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a buborécsomagolásban és a dobozban.

Alkalmazás előtt, a bontatlan buborécsomagolást legfeljebb 24 óráig lehet szobahőmérsékleten (25°C alatt) tárolni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CÍMKE
Előretöltött fecskendő**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció
aflibercept
Intravitrealis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Egyszeri adag = 2 mg/50 mikroliter

3,6 mg/90 mikroliter

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció injekciós üvegben

aflibercept

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

aflibercept

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Poliszorbát 20

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (pH-beállításhoz)

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (pH-beállításhoz)

Nátrium-klorid

Szacharóz

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, injekciós üvegben

Egy injekciós üveg 4 mg afliberceptet tartalmaz, 100 mikroliter (40 mg/ml) izoozmotikus oldatban. 2 mg/0,05 ml egyszeri adaghoz.

A többletmennyiséget az injekció beadása előtt ki kell nyomni

1 injekciós üveg (4 mg/0,1 ml)

18G-s, szűrővel ellátott tű

Egyszeri adag: 2 mg/0,05 ml

A többletmennyiséget ki kell nyomni.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravitrealis alkalmazás.

Injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üveget a dobozban.

Alkalmazás előtt, a bontatlan injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet szobahőmérsékleten (25°C alatt) tárolni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
CÍMKE
Injekciós üveg**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció
aflibercept
Intravitrealis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Egyszeri adag = 2 mg/50 mikroliter
Teljes tartalom = 4 mg/100 mikroliter

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben Aflibercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eylea Önnek történő beadása előtt
3. Hogyan fogja kapni az Eylea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Eylea egy oldat, amelyet a szembe fecskendeznek felnőtteknél a szem következő betegségeinek kezelésére:

- érképződéssel járó (nedves) időskori makuladegeneráció (nedves AMD),
- a retinavéna elzáródása (retinális vénás ág (BRVO) vagy a centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) miatt kialakuló makulaödéma okozta látásromlás,
- diabéteszes makula ödéma (DMO) miatt kialakuló látásromlás,
- rövidlátás miatt az érhártyában történő ér elburjánzás (miópia okozta CNV) következtében kialakuló látásromlás.

Az Eylea hatóanyaga, az aflibercept gátolja az éreredetű endoteliális növekedési faktor A (VEGF-A) és a méhlepény-eredetű növekedési faktor (PIGF) néven ismert faktorok csoportjának aktivitását.

Nedves AMD-ben és miópia okozta CNV-ben szenvedő betegekben ezen faktorok, ha feleslegben vannak jelen, akkor rendellenes új erek burjánoznak a szemben. Ezekből az új erekből a vér összetevői a szembe szivárognak, és végeredményben a szem látásért felelős szöveteit károsítják.

A CRVO-ban szenvedő betegek esetében a retinától a vért elszállító főér záródik el. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékszivárgást indít el a retinába, ennek következményként a makula (sárgafolt, a retina éleslátásért felelős része) megduzzad, úgynevezett makulaödéma alakul ki. Amennyiben a makula megtelik folyadékkal, a centrális látás homályossá válik.

BRVO-ban szenvedő betegeknél, a retinától a vért elszállító főér egy vagy több ága elzáródik. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékszivárgást indít el a retinába, és ennek következményként makulaödéma alakul ki.

A *diabéteszes makula ödéma* cukorbetegségeknél kialakuló retina duzzanat, ami a vérerekből szivárgó folyadék következtében lép fel a sárgafoltban. A makula az éleslátásért felelős része a retinának. Ha a makula folyadéktól megduzzad, akkor a centrális látás (a látótér közepe) homályossá válik.

Az Eylea-ról igazolták, hogy gátolja az olyan új, rendellenes erek képződését a szemben, amelyekből gyakran folyadék, illetve vér szivárog. Az Eylea segíthet stabilizálni és sok esetben javítani is a nedves AMD, a CRVO, BRVO, a DMO és miópia okozta CNV miatti látásromlást.

2. Tudnivalók az Eylea Önnek történő beadása előtt

Önnek nem fogják beadni az Eylea-t:

- ha Ön allergiás az afliberceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Ön aktív vagy gyanítható szem- vagy szem körüli fertőzésben szenved (okuláris vagy periokuláris fertőzés)
- ha Ön súlyos szemgyulladásban szenved (amelyet fájdalom és vörösség jelez)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eylea beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Ha Önnek zöldhályogja (glaukómája) van.
- Ha Önnek korábban már előfordult szikralátás vagy észlelt üvegtesti homályokat, és ha a homály mérete vagy száma hirtelen megnő.
- Ha Önnek szemműtétet hajtottak végre 4 héten belül, vagy fognak végrehajtani az elkövetkező 4 hétben.
- Amennyiben Ön a CRVO vagy a BRVO súlyos (iszkémiás CRVO vagy BRVO) formájában szenved, az Eylea-kezelés Önnek nem ajánlott.

Továbbá fontos tudnia az alábbiaknak:

- az Eylea biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták olyan esetekben, amikor egyidejűleg mindkét szemben alkalmazták a gyógyszert, és amennyiben így alkalmazzák, a mellékhatások kialakulási kockázatának növekedéséhez vezethet.
- az Eylea befecskendezése, a beadást követő 60 percen belül, néhány betegnél a szemnyomás (intraokuláris nyomás) emelkedéséhez vezethet. Kezelőorvosa ezt minden injekció után ellenőrizni fogja.
- ha Önnek a szemben belüli fertőzés vagy gyulladás (endoftalmitisz) vagy egyéb szövődmény alakul ki, akkor szemfájdalmat vagy fokozott kellemetlenséget érezhet, fokozódó szemvörösséget, homályos látást vagy látásromlást és fokozott fényérzékenységet tapasztalhat. Fontos, hogy bármilyen tünetet mielőbb kivizsgáljanak, és a lehető legkorábban elkezdjék a kezelést.
- kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy fennállnak-e Önnek egyéb kockázati tényezők, amelyek fokozhatják a szem egyik hátsó hártájának a szakadását vagy leválását (retina leválás vagy szakadás, retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása), mely esetben az Eylea-t elővigyázatossággal kell alkalmazni.
- az Eylea alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha az anyára vonatkozó várható előny meghaladja a magzatot érintő lehetséges kockázatot.
- Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Eylea beadását követően legalább 3 hónapig.

A VEGF-gátlók szisztémás alkalmazása – ezekhez hasonló anyagok találhatók az Eylea-ban is – a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kialakulásának lehetséges kockázatával hozható összefüggésbe, amely szívrohamhoz vagy szélütéshez vezethet. Az Eylea szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban és miópia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknél az elmúlt 6 hónapban

szélütés, átmeneti agyi keringészavar (átmeneti iszkémiás roham) vagy szívroham lépett fel. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, akkor az Eylea-t elővigyázatossággal fogják alkalmazni.

Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- azok a betegek, akiknél I-es típusú cukorbetegség miatt alakult ki DMO,
- azok a cukorbeteg, akiknek nagyon magas az átlagos vércukorszintjük (a HbA1c-szint magasabb mint 12%),
- azok a cukorbeteg, akiknél a cukorbetegség miatt proliferatív diabéteszes retinopátia nevű szembetegség alakult ki.

Nincs tapasztalat az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- heveny fertőzésben szenvedő betegek,
- egyéb szembetegségben, például retinaleválás vagy makulalyuk,
- nem beállított magas vérnyomásban szenvedő cukorbeteg,
- miópia okozta CNV-ben szenvedő, nem ázsiai származású betegek,
- miópia okozta CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek,
- azok a betegek, akiknél a miópia okozta CNV a sárgafolt központi részén kívül eső károsodással (extrafoveális lézió) jár.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor kezelőorvosa az Eylea-val történő kezelés alkalmával figyelembe fogja venni ezen információk hiányát.

Gyermekek és serdülők

Az Eylea alkalmazását gyermekeknél vagy 18 év alatti serdülőknél nem vizsgálták, mert a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a miópia okozta CNV főleg felnőttekben fordul elő. Ezért alkalmazásának ebben a korcsoportban nincs aktualitása.

Egyéb gyógyszerek és az Eylea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Eylea injekció beadását követően legalább 3 hónapig.
- Az Eylea terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Eylea-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni kivéve, ha a magzatra nézve a lehetséges előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Ha Ön terhes vagy terhességet tervez, akkor az Eylea-kezelés megkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- Az Eylea alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt, mivel nem ismert, hogy az Eylea kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az Eylea-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Eylea injekció után átmeneti látászavart tapasztalhat. Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, ameddig ez el nem múlik.

Fontos információ az Eylea egyes összetevőiről

A gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan fogja kapni az Eylea-t?

Olyan orvos fogja beadni az Eylea-t a szemébe aszeptikus (tisza és steril) körülmények között, aki jártas a szem injekciójában.

A készítmény ajánlott adagja 2 mg aflibercept (50 mikroliter).
Az Eylea-t injekciószerűen adják a szembe (intravitrealis injekció).

A fertőzések megelőzése céljából a kezelőorvos az injekció beadása előtt fertőtlenítő szemöblítéssel óvatosan megtisztítja az Ön szemét. Az orvos helyi érzéstelenítőt is fog adni, hogy csillapítsa vagy megelőzze az injekciószerűen járó esetleges fájdalmat.

Nedves AMD

Nedves AMD-ben szenvedő betegeket az első 3 adagig havonta egyszer, majd azután kéthavonta egyszer fognak kezelni.

Az Eylea-val végzett kezelés első 12 hónapja után a kezelések közötti időtartam, a kezelőorvos vizsgálata alapján növelhető.

Ha nem tapasztal problémákat vagy a kezelőorvosa nem tanácsol mást, nem szükséges kezelőorvosát az injekciók között felkeresnie.

Retinavéna elzáródása (RVO, retinális vénás ág (BRVO) vagy centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) következtében kialakult makulaödéma

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek legmegfelelőbb kezelési sémát. Az Ön kezelését havonta ismétlődő Eylea injekciók adásával fogják elkezdni.

Két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Kezelőorvosa dönthet az Eylea-kezelés abbahagyásáról, amennyiben a további kezelés már nem jár semmilyen előnnyel Önnek.

Az Ön kezelése havonkénti injekciókkal fog folytatódni mindaddig, amíg állapota stabilá nem válik. Három vagy több havonkénti injekcióra lehet szükség.

Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni az Ön kezelésre adott válaszreakcióját, és folytathatja a kezelést az injekciószerűen közötti időintervallumok növelésével, a stabil állapot megőrzése érdekében. Amennyiben az Ön állapota romlik a hosszabb kezelési intervallumok bevezetésével, kezelőorvosa ennek megfelelően fogja az intervallumokat lerövidíteni.

Kezelőorvosa az Ön kezelésre adott válaszreakciója alapján fog dönteni az ellenőrző vizsgálatokról, illetve a további kezeléssel.

Cukorbetegség okozta makulaödéma (DMO)

A DMO-ban szenvedő betegeket az első 5 hónapban havonta egyszer, majd azután kéthavonta egyszer fogják kezelni.

Ha nem tapasztal problémákat vagy a kezelőorvosa másképp nem tanácsolja, nem szükséges kezelőorvosát az injekciók között felkeresnie.

Az Eylea-val végzett kezelés első 12 hónapja után a kezelések közötti időtartam, a kezelőorvos vizsgálata alapján növelhető. A kontrollvizsgálatok ütemezését kezelőorvosa fogja meghatározni.

A kezelőorvosa az Eylea-kezelés megszüntetése mellett dönthet, ha azt állapítja meg, hogy Önnek nem származik előnye a kezelés folytatásából.

Miópia okozta CNV

A miópia okozta CNV-ben szenvedő betegek kezelése egyetlen injekció adásával történik. További injekciókat csak akkor fog kapni, ha a kezelőorvosa által elvégzett vizsgálat azt mutatja, hogy betegsége nem javult.

A két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Ha a betegsége elmúlik, majd kiújul, kezelőorvosa újratekzheti a kezelést.

Kezelőorvosa fog dönteni az ellenőrző vizsgálatok ütemezéséről.

Ha kimarad egy adag Eylea

Vizsgálat és injekciózás céljából kérjen új időpontot!

Az Eylea-kezelés abbahagyása

Mielőtt abbahagyá a kezelést, beszélje meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók (túlérzékenység) előfordulhatnak. **Ezek súlyosak lehetnek, ezért fontos, hogy azonnal jelentkezzen orvosánál.**

Az Eylea beadásával néhány, az injekció beadásával kapcsolatos mellékhatás jelentkezhet, amelyek a kezelendő szemet érintik. Néhány ezek közül **súlyos** lehet, és ide tartozhat **a vakság, a szem belsejének a fertőzése vagy szemgyulladás** (endoftalmitisz), **a szemfenéken elhelyezkedő fényérzékeny réteg leválása, szakadása vagy vérzése** (retina leválás vagy szakadás), **a szemlencse elhomályosodása** (szürke hályog), **vérzés a szemben** (üvegtesti vérzés), **a szem belsejében lévő, gélszerű anyag leválása a retináról** (üvegtestleválás) és **megnövekedett szem belüli nyomás**, lásd 2. pont. Ezek a súlyos, szemet érintő mellékhatások 1900-ból kevesebb, mint 1 injekció beadása esetén jelentkeztek a klinikai vizsgálatok során.

Ha Önnél hirtelen látásromlás vagy fokozódó fájdalom és szemvörösség jelentkezik az injekció beadását követően, **azonnal beszéljen a kezelőorvosával!**

A jelentett mellékhatások felsorolása

A következő felsorolás az injekció beadásával vagy a gyógyszerrel feltehetően összefüggésbe hozható mellékhatásokat tartalmazza. Kérjük, ne ijedjen meg, előfordulhat, hogy ezek közül egyet sem fog tapasztalni. Minden feltételezett mellékhatást mindig beszéljen meg az orvosával.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 emberből több mint 1-et érinthet)

- látásromlás
- szem bevézése, amelyet a kis vérerekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz
- szemfájdalom

Gyakori mellékhatások (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

- a szem hátsó rétegének leválása vagy szakadása, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár, és ez az állapot némely esetben látásvesztésig súlyosbodhat (a retina pigmenthám szakadása*, a retina pigmenthám leválása)
 - retinaelváltozása (látászavarral jár)
 - szemvérzés (üvegtesti vérzés)
 - a szemlencse elhomályosodásának bizonyos formái (szürkehályog)
 - a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) sérülése
 - megnövekedett szemben belüli nyomás
 - mozgó pontok látása (homályok)
 - a zselészerű anyag leválása a retináról a szemben (üvegtesti hátsó határhártya leválás, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár)
 - olyan érzés, mintha valami lenne a szemben (idegentest érzése a szemben)
 - fokozott könnytermelés
 - szemhéjduzzanat (szemhéjödéma)
 - az injekció beadási helyén fellépő vérzés
 - szemvörösség
- *) Nedves AMD-vel ismertén összefüggésbe hozható állapot; kizárólag nedves AMD-ben szenvedő betegek esetében figyelték meg.

Nem gyakori mellékhatások (100 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

- allergiás reakció (hiperszenzitivitás)**
 - súlyos gyulladás vagy fertőzés a szem belsejében (endoftalimitisz)
 - a szem szivárványhártyájának gyulladása vagy a szem más részeinek gyulladása (iritisz, uveitisz, iridociklitisz, az elülső csarnok gyulladása)
 - furcsa érzés a szemben
 - szemhéj-irritáció
 - a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) duzzanata.
- ** Allergiás reakciókat, például kiütést, viszketést (pruritusz), csalánkiütést (urtikária) és néhány esetben súlyos allergiás (anafilaxiás, anafilaktoid) reakciókat jelentettek.

Ritka mellékhatások (1000 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

- vakság
- sérülés következtében fellépő lencsehomály (traumás katarakta)
- a zselészerű anyag gyulladása a szemben
- gennygyülem a szemben (hipopion)

A klinikai vizsgálatokban azoknál a nedves AMD-s betegeknél, akik vérhígítókat kaptak, gyakoribb volt a szem bevérvése, amelyet a kis vérekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz (kötőhártyavérzés). A gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az Eylea-val kezelt betegek között.

A VEGF-gátlók szisztémás alkalmazása – ezekhez hasonló anyagok találhatóak az Eylea-ban is – feltehetően a véreket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kockázatával járhatnak, amelyek szívrohamhoz vagy szélütéshez vezethetnek. Az Eylea szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata.

Az immunreakciók (ellenanyagok keletkezése) kialakulásának eshetősége, mint minden terápiás fehérjénél, az Eylea esetén is fennáll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Alkalmazás előtt, a bontatlan buboréksomagolást legfeljebb 24 óráig lehet szobahőmérsékleten (25°C alatt) tárolni.
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő buboréksomagolását tartsa a dobozban.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eylea

- A készítmény hatóanyaga az aflibercept. Egy előretöltött fecskendő 90 mikrolitert tartalmaz, amely megfelel 3,6 mg afliberceptnek. Egy előretöltött fecskendő 50 mikroliterben oldott 2 mg afliberceptet juttat a szervezetbe.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 20, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (pH beállításhoz), dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (pH beállításhoz), nátrium-klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz.

Milyen az Eylea külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Eylea oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben (3,6 mg/90 mikroliter). Az oldat átlátszó vagy halványsárga.

1 darabos kiszerezés.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Németország

Gyártó

GP Grenzach Produktions GmbH
Emil-Barell-Straße 7
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-81 401 01

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)1-2999 313

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

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-(0)297-28 06 66

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)21-528 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

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

<-----

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Minden előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos egy szem kezelésére.
Ne nyissa ki a steril, előretöltött buborécsomagolást a tiszta, beadásra szolgáló helyiségen kívül.

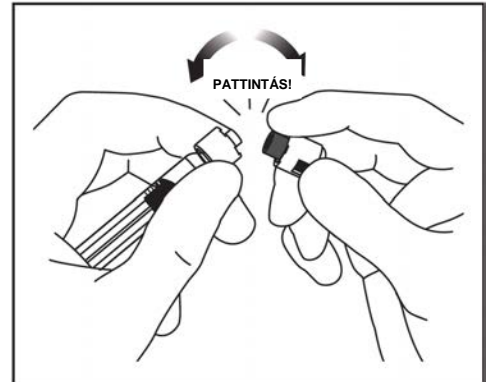
Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést, vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja el.

Alkalmazás előtt, a bontatlan buborécsomagolású Eylea-t legfeljebb 24 óráig lehet szobahőmérsékleten (25°C alatt) tárolni. A buborécsomagolás felbontása után aszeptikus környezetben folytassa a továbbiakat.

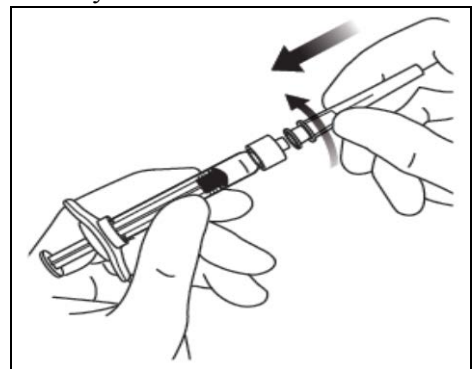
Az intravitrealis injekciózáshoz 30 G x ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni.

Az előretöltött fecskendővel kapcsolatos használati utasítás

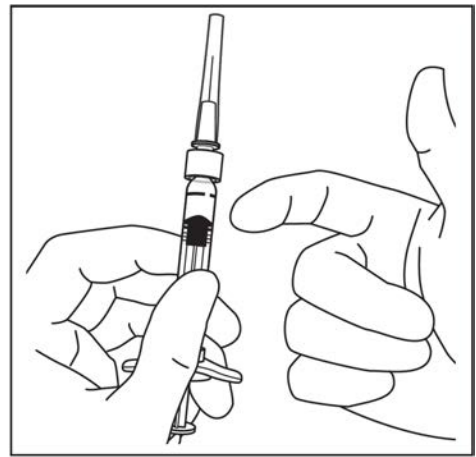
1. Ha készen áll az Eylea alkalmazására, akkor nyissa ki a dobozt, és vegye ki a sterilizált buborécsomagolást. Óvatosan válassza szét a buborécsomagolást, és közben biztosítsa, hogy a tartalma steril maradjon. Az összeillesztésig tartsa a fecskendőt a steril tálcán.
2. Aszeptikus technika alkalmazásával távolítsa el a fecskendőt a sterilizált buborécsomagolásból.
3. A fecskendő kupakjának eltávolításához tartsa a fecskendőt az egyik kezében, míg a másik kezének hüvelyk- és mutatóujjával fogja meg a fecskendő kupakját. Figyelem! A fecskendő kupakját le kell pattintani! (Ne forgassa vagy csavarja!).



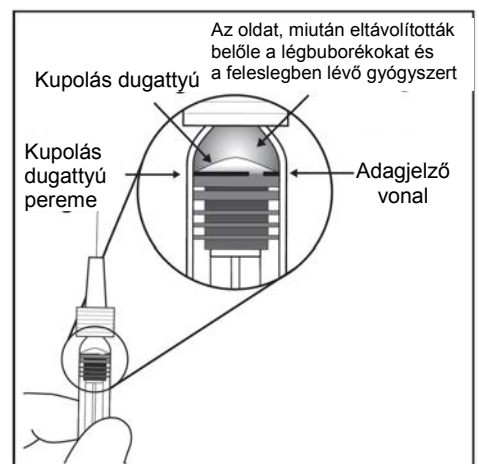
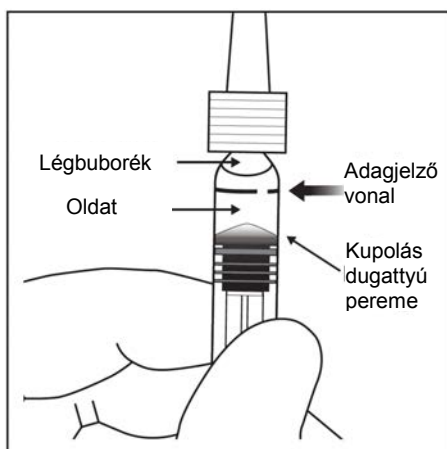
4. Ne húzza vissza a dugattyút, hogy ne kerüljön veszélybe a készítmény sterilitása!
5. Aszeptikus technika alkalmazásával óvatosan csavarja rá az injekciós tűt a fecskendő végének Luer-zárjára.



6. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.



7. Az összes buborék, valamint a feleslegben lévő gyógyszer eltávolításához lassan nyomja előre a dugattyút addig, hogy a kupolás dugattyú hengeres alapja egy vonalban legyen a fekete adagjelző vonallal (amely 50 mikroliternek felel meg).



8. Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció, injekciós üvegben Aflibercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eylea Önnek történő beadása előtt
3. Hogyan fogja kapni az Eylea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Eylea egy oldat, amelyet a szembe fecskendeznek felnőtteknél a szem következő betegségeinek kezelésére:

- érképződéssel járó (nedves) időskori makuladegeneráció (nedves AMD),
- a retinavéna elzáródása (retinális vénás ág (BRVO) vagy a centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) miatt kialakuló makulaödéma okozta látásromlás,
- diabéteszes makula ödéma (DMO) miatt kialakuló látásromlás,
- rövidlátás miatt az érhártyában történő ér elburjánzás (miópia okozta CNV) következtében kialakuló látásromlás.

Az Eylea hatóanyaga, az aflibercept gátolja az éreredetű endoteliális növekedési faktor A (VEGF-A) és a méhlepény-eredetű növekedési faktor (PlGF) néven ismert faktorok csoportjának aktivitását.

Nedves AMD-ben és miópia okozta CNV-ben szenvedő betegekben ezen faktorok, ha feleslegben vannak jelen, akkor rendellenes új erek burjánoznak a szemben. Ezekből az új erekből a vér összetevői a szembe szivárognak, és végeredményben a szem látásért felelős szöveteit károsítják.

A CRVO-ban szenvedő betegek esetében a retinától a vért elszállító főér záródik el. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadék szivárgást indít el a retinába, ennek következményként a makula (sárgafolt, a retina éleslátásért felelős része) megduzzad, úgynevezett makulaödéma alakul ki. Amennyiben a makula megtelik folyadékkal, a centrális látás homályossá válik.

BRVO-ban szenvedő betegeknél, a retinától a vért elszállító főér egy vagy több ága elzáródik. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékiszvárgást indít el a retinába, és ennek következményként makulaödéma alakul ki.

A *diabéteszes makula ödéma* cukorbetegségeknél kialakuló retina duzzanat, ami a vérerekből szivárgó folyadék következtében lép fel a sárgafoltban. A makula az éleslátásért felelős része a retinának. Ha a makula folyadéktól megduzzad, akkor a centrális látás (a látótér közepe) homályossá válik.

Az Eylea-ról igazolták, hogy gátolja az olyan új, rendellenes erek képződését a szemben, amelyekből gyakran folyadék, illetve vér szivárog. Az Eylea segíthet stabilizálni és sok esetben javítani is a nedves AMD, a CRVO, BRVO, a DMO és miópia okozta CNV miatti látásromlást.

2. Tudnivalók az Eylea Önnek történő beadása előtt

Önnek nem fogják beadni az Eylea-t:

- ha Ön allergiás az afliberceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Ön aktív vagy gyanítható szem- vagy szem körüli fertőzésben szenved (okuláris vagy periokuláris fertőzés)
- ha Ön súlyos szemgyulladásban szenved (amelyet fájdalom és vörösség jelez)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eylea beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Ha Önnek zöldhályogja (glaukómája) van.
- Ha Önél korábban már előfordult szikralátás vagy észlelt üvegtesti homályokat, és ha a homály mérete vagy száma hirtelen megnő.
- Ha Önél szemműtétet hajtottak végre 4 héten belül, vagy fognak végrehajtani az elkövetkező 4 hétben.
- Amennyiben Ön a CRVO vagy a BRVO súlyos (iszkémiás CRVO vagy BRVO) formájában szenved, az Eylea-kezelés Önnek nem ajánlott.

Továbbá fontos tudnia az alábbiaknak:

- az Eylea biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták olyan esetekben, amikor egyidejűleg mindkét szemben alkalmazták a gyógyszert, és amennyiben így alkalmazzák, a mellékhatások kialakulási kockázatának növekedéséhez vezethet.
- az Eylea befecskendezése, a beadást követő 60 percen belül, néhány betegnél a szemnyomás (intraokuláris nyomás) emelkedéséhez vezethet. Kezelőorvosa ezt minden injekció után ellenőrizni fogja.
- ha Önél a szem belüli fertőzés vagy gyulladás (endoftalmitisz) vagy egyéb szövődemény alakul ki, akkor szemfájdalmat vagy fokozott kellemetlenséget érezhet, fokozódó szemvörösséget, homályos látást vagy látásromlást és fokozott fényérzékenységet tapasztalhat. Fontos, hogy bármilyen tünetet mielőbb kivizsgáljanak, és a lehető legkorábban elkezdjék a kezelést.
- kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy fennállnak-e Önél egyéb kockázati tényezők, amelyek fokozhatják a szem egyik hátsó hártyájának a szakadását vagy leválását (retina leválás vagy szakadás, retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása), mely esetben az Eylea-t elővigyázatossággal kell alkalmazni.
- az Eylea alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha az anyára vonatkozó várható előny meghaladja a magzatot érintő lehetséges kockázatot.
- Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Eylea beadását követően legalább 3 hónapig.

A VEGF-gátlók szisztémás alkalmazása – ezekhez hasonló anyagok találhatók az Eylea-ban is – a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kialakulásának lehetséges kockázatával hozható összefüggésbe, amely szívrohamhoz vagy szélütéshez vezethet. Az Eylea

szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban és miópia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknél az elmúlt 6 hónapban szélütés, átmeneti agyi keringészavar (átmeneti iszkémiás roham) vagy szívroham lépett fel. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, akkor az Eylea-t elővigyázatossággal fogják alkalmazni.

Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- azok a betegek, akiknél I-es típusú cukorbetegség miatt alakult ki DMO,
- azok a cukorbeteg, akiknek nagyon magas az átlagos vércukorszintjük (a HbA1c-szint magasabb mint 12%),
- azok a cukorbeteg, akiknél a cukorbetegség miatt proliferatív diabéteszes retinopátia nevű szembetegség alakult ki.

Nincs tapasztalat az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- heveny fertőzésben szenvedő betegek,
- egyéb szembetegségben, például retinaleválás vagy makulalyuk,
- nem beállított magas vérnyomásban szenvedő cukorbeteg,
- miópia okozta CNV-ben szenvedő, nem ázsiai származású betegek,
- miópia okozta CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek,
- azok a betegek, akiknél a miópia okozta CNV a sárgafolt központi részén kívül eső károsodással (extrafoveális lézió) jár.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor kezelőorvosa az Eylea-val történő kezelés alkalmával figyelembe fogja venni ezen információk hiányát.

Gyermekek és serdülők

Az Eylea alkalmazását gyermekeknél vagy 18 év alatti serdülőknél nem vizsgálták, mert a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a miópia okozta CNV főleg felnőttekben fordul elő. Ezért alkalmazásának ebben a korcsoportban nincs aktualitása.

Egyéb gyógyszerek és az Eylea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Eylea injekció beadását követően legalább 3 hónapig.
- Az Eylea terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Eylea-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni kivéve, ha a magzatra nézve a lehetséges előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Ha Ön terhes vagy terhességet tervez, akkor az Eylea-kezelés megkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- Az Eylea alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt, mivel nem ismert, hogy az Eylea kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az Eylea-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Eylea injekció után átmeneti látászavart tapasztalhat. Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, ameddig ez el nem múlik.

Fontos információ az Eylea egyes összetevőiről

A gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan fogja kapni az Eylea-t?

Olyan orvos fogja beadni az Eylea-t a szemébe aszeptikus (tisza és steril) körülmények között, aki jártas a szem injekciójában.

A készítmény ajánlott adagja 2 mg aflibercept (50 mikroliter).
Az Eylea-t injekciószerűen adják a szembe (intravitrealis injekció).

A fertőzések megelőzése céljából a kezelőorvos az injekció beadása előtt fertőtlenítő szemöblítéssel óvatosan megtisztítja az Ön szemét. Az orvos helyi érzéstelenítőt is fog adni, hogy csillapítsa vagy megelőzze az injekciózással járó esetleges fájdalmat.

Nedves AMD

Nedves AMD-ben szenvedő betegeket az első 3 adagig havonta egyszer, majd azután kéthavonta egyszer fognak kezelni.

Az Eylea-val végzett kezelés első 12 hónapja után a kezelések közötti időtartam, a kezelőorvos vizsgálata alapján növelhető.

Ha nem tapasztal problémákat vagy a kezelőorvosa nem tanácsol mást, nem szükséges kezelőorvosát az injekciók között felkeresnie.

Retinavéna elzáródása (RVO, retinális vénás ág (BRVO) vagy centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) következtében kialakult makulaödéma

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek legmegfelelőbb kezelési sémát. Az Ön kezelését havonta ismétlődő Eylea injekciók adásával fogják elkezdni.

Két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Kezelőorvosa dönthet az Eylea-kezelés abbahagyásáról, amennyiben a további kezelés már nem jár semmilyen előnnyel Önnek.

Az Ön kezelése havonkénti injekciókkal fog folytatódni mindaddig, amíg állapota stabilá nem válik. Három vagy több havonkénti injekcióra lehet szükség.

Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni az Ön kezelésre adott válaszreakcióját, és folytathatja a kezelést az injekciózások közötti időintervallumok növelésével, a stabil állapot megőrzése érdekében. Amennyiben az Ön állapota romlik a hosszabb kezelési intervallumok bevezetésével, kezelőorvosa ennek megfelelően fogja az intervallumokat lerövidíteni.

Kezelőorvosa az Ön kezelésre adott válaszreakciója alapján fog dönteni az ellenőrző vizsgálatokról, illetve a további kezeléssel.

Cukorbetegség okozta makulaödéma (DMO)

DMO-ban szenvedő betegeket az első 5 hónapban havonta egyszer, majd azután kéthavonta egyszer fogják kezelni.

Ha nem tapasztal problémákat vagy a kezelőorvosa másképp nem tanácsolja, nem szükséges kezelőorvosát az injekciók között felkeresnie.

Az Eylea-val végzett kezelés első 12 hónapja után a kezelések közötti időtartam, a kezelőorvos vizsgálata alapján növelhető. A kontrollvizsgálatok ütemezését kezelőorvosa fogja meghatározni.

A kezelőorvosa az Eylea-kezelés megszüntetése mellett dönthet, ha azt állapítja meg, hogy Önnek nem származik előnye a kezelés folytatásából.

Miopia okozta CNV

A miopia okozta CNV-ben szenvedő betegek kezelése egyetlen injekció adásával történik. További injekciókat csak akkor fog kapni, ha a kezelőorvosa által elvégzett vizsgálat azt mutatja, hogy betegsége nem javult.

A két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Ha a betegsége elmúlik, majd kiújul, kezelőorvosa újakezdheti a kezelést.

Kezelőorvosa fog dönteni az ellenőrző vizsgálatok ütemezéséről.

Ha kimarad egy adag Eylea

Vizsgálat és injekciózás céljából kérjen új időpontot!

Az Eylea-kezelés abbahagyása

Mielőtt abbahagyá a kezelést, beszélje meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók (túlérzékenység) előfordulhatnak. **Ezek súlyosak lehetnek, ezért fontos, hogy azonnal jelentkezzen orvosánál.**

Az Eylea beadásával néhány, az injekció beadásával kapcsolatos mellékhatás jelentkezhet, amelyek a kezelendő szemet érintik. Néhány ezek közül **súlyos** lehet és ide tartozhat **a vakság, a szem belsejének a fertőzése vagy szemgyulladás** (endoftalmitisz), **a szemfenéken elhelyezkedő fényérzékeny réteg leválása, szakadása vagy vérzése** (retina leválás vagy szakadás), **a szemlencse elhomályosodása** (szürke hályog), **vérzés a szemben** (üvegtesti vérzés), **a szem belsejében lévő, gélszerű anyag leválása a retináról** (üvegtestleválás), és **megnövekedett szemben belüli nyomás**, lásd 2. pont. Ezek a súlyos, szemet érintő mellékhatások 1900-ból kevesebb, mint 1 injekció beadása esetén jelentkeztek a klinikai vizsgálatok során.

Ha Önél hirtelen látásromlás vagy fokozódó fájdalom és szemvörösség jelentkezik az injekció beadását követően, **azonnal beszéljen a kezelőorvosával!**

A jelentett mellékhatások felsorolása

A következő felsorolás az injekció beadásával vagy a gyógyszerrel feltehetően összefüggésbe hozható mellékhatásokat tartalmazza. Kérjük, ne ijedjen meg, előfordulhat, hogy ezek közül egyet sem fog tapasztalni. Minden feltételezett mellékhatást mindig beszéljen meg az orvosával.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 emberből több mint 1-et érinthet)

- látásromlás
- szem bevérvése, amelyet a kis vérerekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz
- szemfájdalom

Gyakori mellékhatások (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

- a szem hátsó rétegének leválása vagy szakadása, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár, és ez az állapot némely esetben látásvesztésig súlyosbodhat (a retina pigmenthám szakadása*, a retina pigmenthám leválása)
 - retinaelváltozása (látászavarral jár)
 - szemvérzés (üvegtesti vérzés)
 - a szemlencse elhomályosodásának bizonyos formái (szürkehályog)
 - a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) sérülése
 - megnövekedett szem belüli nyomás
 - mozgó pontok látása (homályok)
 - a zselészerű anyag leválása a retináról a szemben (üvegtesti hátsó határhártya leválás, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár)
 - olyan érzés, mintha valami lenne a szemben (idegentest érzése a szemben)
 - fokozott könnytermelés
 - szemhéjduzzanat (szemhéjödéma)
 - az injekció beadási helyén fellépő vérzés
 - szemvörösség
- *) Nedves AMD-vel ismertén összefüggésbe hozható állapot; kizárólag nedves AMD-ben szenvedő betegek esetében figyelték meg.

Nem gyakori mellékhatások (100 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

- allergiás reakció (hiperszenzitivitás)**
 - súlyos gyulladás vagy fertőzés a szem belsejében (endoftalimitisz)
 - a szem szivárványhártyájának gyulladása vagy a szem más részeinek gyulladása (iritisz, uveítisz, iridociklitisz, az elülső csarnok gyulladása)
 - furcsa érzés a szemben
 - szemhéj-irritáció
 - a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) duzzanata.
- ** Allergiás reakciókat, például kiütést, viszketést (pruritusz), csalánkiütést (urtikária) és néhány esetben súlyos allergiás (anafilaxiás, anafilaktoid) reakciókat jelentettek.

Ritka mellékhatások (1000 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

- vakság
- sérülés következtében fellépő lencsehomály (traumás katarakta)
- a zselészerű anyag gyulladása a szemben
- gennygyülem a szemben (hipopion)

A klinikai vizsgálatokban azoknál a nedves AMD-s betegeknél, akik vérhígítókat kaptak, gyakoribb volt a szem bevérvése, amelyet a kis vérerekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz (kötőhártyavérzés). A gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az Eylea-val kezelt betegek között.

A VEGF-gátlók szisztémás alkalmazása – ezekhez hasonló anyagok található az Eylea-ban is – feltehetően a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kockázatával járhatnak, amelyek szívrohamhoz vagy szélütéshez vezethetnek. Az Eylea szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata.

Az immunreakciók (ellenanyagok keletkezése) kialakulásának eshetősége, mint minden terápiás fehérjénél, az Eylea esetén is fennáll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Alkalmazás előtt, a bontatlan injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet szobahőmérsékleten (25°C alatt) tárolni.
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eylea

- A készítmény hatóanyaga: az aflibercept. Egy injekciós üveg 4 mg afliberceptet tartalmaz, 100 mikroliter izoozmotikus oldatban.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 20, nátrium dihidrogén foszfát monohidrát (pH beállításához), dinátrium hidrogén foszfát heptahidrát (pH beállításához), nátrium klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz.

Milyen az Eylea külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Eylea oldatos injekció (injekció), injekciós üvegben (4 mg/100 mikroliter). Az oldat átlátszó vagy halványsárga.

1 darabos kiszerezés.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Németország

Gyártó

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
D-13353 Berlin
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-81 401 01

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)1-2999 313

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

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-(0)297-28 06 66

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)21-528 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

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

<-----

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Minden injekciós üveg kizárólag egy szem kezelésére használatos.

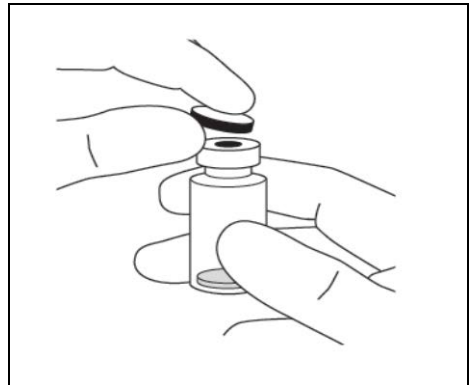
Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja el.

Alkalmazás előtt, a bontatlan Eylea injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet szobahőmérsékleten (25°C alatt) tárolni. Az injekciós üveg felbontása után aseptikus környezetben folytassa a továbbiakat:

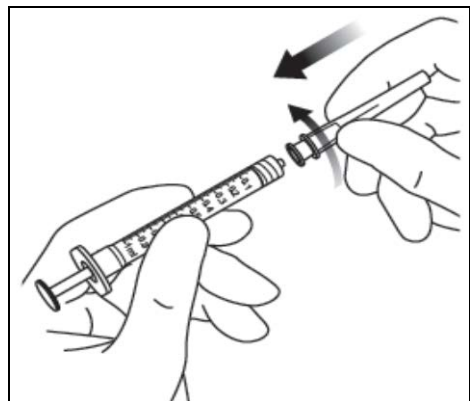
Az intravitrealis injekciózáshoz 30 G x ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni.

Az injekciós üveggel kapcsolatos használati utasítás

1. Távolítsa el a műanyag kupakot, és fertőtlenítse az injekciós üveg gumidugójának külső részét.

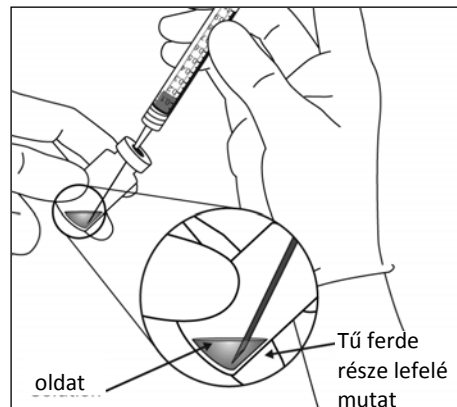
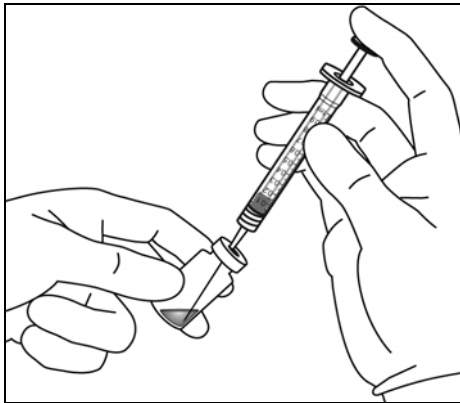


2. Csatlakoztassa a dobozban mellékelt 18 G-s, 5 mikronos szűrővel rendelkező tűt egy 1 ml-es, Luer-záras fecskendőre.

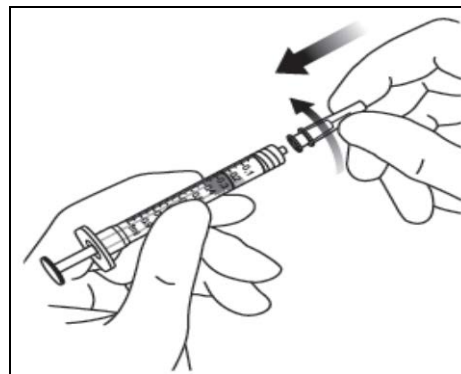


3. Nyomja bele a szűrős tűt az injekciós üveg gumidugójának középsébe olyan mélyre, hogy teljesen belemenjen az üvegbe és a tű hegye elérje az injekciós üveg alját vagy az aljának a peremét.

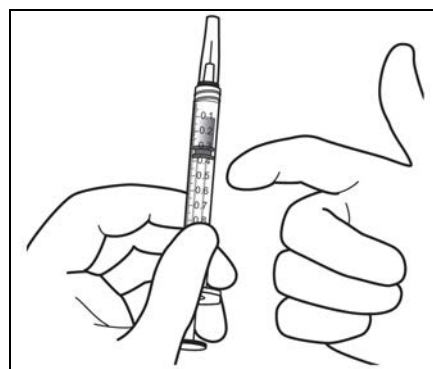
- Aszeptikus technika alkalmazásával, szívja fel a fecskendőbe az Eylea injekciós üvegének teljes tartalmát úgy, hogy közben az injekciós üveget függőleges helyzetben, kicsit döntve tartja, ezzel elősegítve az üveg teljes tartalmának felszívását. A levegő bejutásának megakadályozása érdekében biztosítsa, hogy a szűrős tű elmerüljön a folyadékban. Az üveget tartsa megdöntve a felszívás alatt, hogy a szűrős tű elmerüljön a folyadékban.



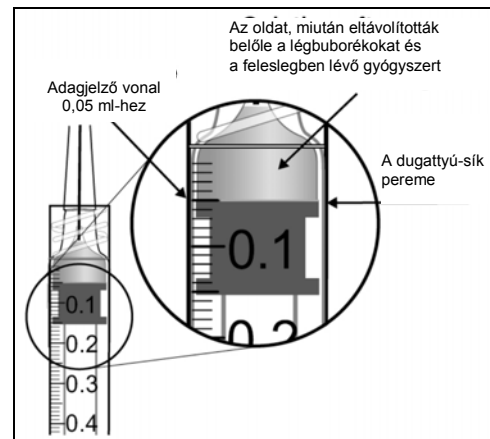
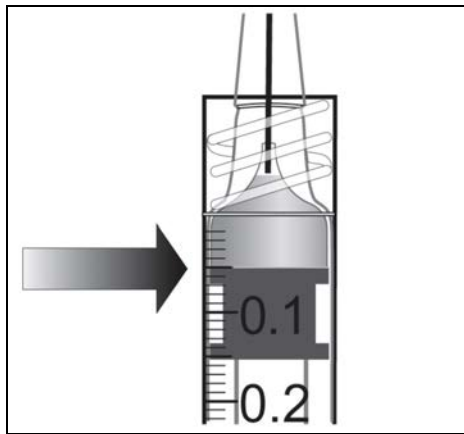
- Az injekciós üvegből történő felszívás során győződjön meg róla, hogy a dugattyúszár teljes mértékben hátra van húzva azért, hogy teljesen kiürülhessen a szűrős tű.
- Távolítsa el, és megfelelően dobja ki a szűrős tűt. Megjegyzés: A szűrős tű nem használható intravitrealis injekciózáshoz.
- Aszeptikus technika alkalmazásával, stabilan csavarjon egy 30 G x ½ hüvelykes injekciós tűt, a fecskendő végének Luer-zárjára.



- A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.



9. Az összes buborék, valamint a feleslegben lévő gyógyszer eltávolításához lassan nyomja előre a dugattyút, így a dugattyú vége egy vonalba kerül a fecskendő 0,05 ml-es jelzésével.



10. Az injekciós üveg kizárólag egyszer használatos.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

IV. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az afliberceptre (nedves macula degeneration és CRVO indikációban) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(eke)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott.

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat jelentettek, beleértve a kiütést, a pruritust, az urticariát, valamint súlyos anafilaxiás/anaphylactoid reakciók izolált eseteit is. A leírt esetek között a gyógyszer ismételt adásakor újra jelentkező tünetek (pozitív rechallenge), az aflibercept beadásával szoros időbeli kapcsolatban álló és mással nem magyarázható esetek is voltak. A PRAC véleménye szerint a bizonyítékok alapján megerősíthető, hogy eseti összefüggés áll fenn az aflibercept és a fent említett túlérzékenységi reakciók között. Ennek következtében az értékelt PSUR-ban bemutatott adatok alapján az aflibercept tartalmú gyógyszerek kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az afliberceptre (nedves macula degeneration és CRVO indikációban) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az aflibercept hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) (nedves macula degeneration és CRVO indikációban) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.