

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eylea 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα χιλιοστόλιτρο ενέσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg αφλιβερσέπτης*.

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 90 μικρολίτρα, που ισοδυναμούν με 3,6 mg αφλιβερσέπτης. Αυτό παρέχει ωφέλιμη ποσότητα για τη χορήγηση εφάπαξ δόσης των 50 μικρολίτρων που περιέχουν 2 mg αφλιβερσέπτης.

*Πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τμήματα των εξωκυτταρικών περιοχών των υποδοχέων 1 και 2 του ανθρώπινου VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας) συντετηγμένα στο τμήμα Fc του ανθρώπινου IgG1 και παρασκευάζεται σε K1 κύτταρα ωοθηκών κινέζικων κρικητών (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο, ισο-οσμωτικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Eylea ενδείκνυται για ενήλικους, για τη θεραπεία

- της νεοαγγειακής (υγρού τύπου) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (AMD) (βλ. παράγραφο 5.1),
- της διαταραχής της όρασης λόγω δευτεροπαθούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κλαδικής RVO ή κεντρικής RVO) (βλέπε παράγραφο 5.1).
- της διαταραχής της όρασης λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME) (βλ. παράγραφο 5.1),
- της διαταραχής της όρασης λόγω μυωπικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης (μυωπική CNV) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Eylea προορίζεται για ενδοϋαλοειδική ένεση μόνο.

Το Eylea πρέπει να χορηγείται μόνο από εξειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διεξαγωγή ενδοϋαλοειδικών ενέσεων.

Δοσολογία

Υγρού τύπου AMD

Η συνιστώμενη δόση για το Eylea είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 50 μικρολίτρα.

Η θεραπεία με το Eylea ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικές δόσεις. Στην συνέχεια το μεσοδιάστημα της θεραπείας επεκτείνεται σε δύο μήνες.

Με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού ως προς την οπτική οξύτητα και / ή τα ανατομικά αποτελέσματα το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να διατηρηθεί σε δύο μήνες ή να επεκταθεί περαιτέρω, με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης κατά το οποίο τα μεσοδιαστήματα των ενέσεων αυξάνονται ανά 2- ή 4- εβδομάδες, ώστε να διατηρηθεί σταθερή η οπτική οξύτητα και / ή τα ανατομικά αποτελέσματα. Εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα επιδεινωθούν, τα μεσοδιαστήματα θεραπείας θα πρέπει να μειωθούν αντιστοίχως στο ελάχιστο όριο των δύο μηνών κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της θεραπείας.

Δεν υπάρχει κάποια απαίτηση για παρακολούθηση ανάμεσα στις ενέσεις. Με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού το πρόγραμμα επισκέψεων παρακολούθησης μπορεί να είναι πιο συχνό από τις επισκέψεις των ενέσεων.

Δεν έχει μελετηθεί το μεσοδιάστημα της θεραπείας μεγαλύτερο από τέσσερις μήνες ανάμεσα στις ενέσεις (δείτε Παράγραφο 5.1).

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO (κλαδική RVO ή κεντρική RVO)

Η συνιστώμενη δόση για το Eylea είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 50 μικρολίτρα. Μετά την αρχική ένεση, η θεραπεία δίνεται ανά μήνα. Το διάστημα ανάμεσα σε δυο δόσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερο από ένα μήνα.

Εάν η οπτική οξύτητα και τα ανατομικά αποτελέσματα δείχνουν ότι ο ασθενής δεν επωφελείται από τη θεραπεία, το Eylea θα πρέπει να διακόπτεται.

Η μηνιαία θεραπεία συνεχίζει μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη οπτική οξύτητα και / ή να μην υπάρχουν σημεία ενεργού δραστηριότητας της νόσου. Μπορεί να χρειαστούν τρεις ή περισσότερο διαδοχικές μηνιαίες ενέσεις.

Η θεραπεία μπορεί ακολούθως να συνεχίζεται με ένα δοσολογικό σχήμα «θεραπείας και παράτασης» με βαθμιαία αύξηση των διαστημάτων θεραπείας ώστε να διατηρηθούν σταθερές οι οπτικές και/ ή οι ανατομικές παράμετροι, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να συνοψίζουν τη διάρκεια αυτών των διαστημάτων. Αν οι οπτικές και/ ή ανατομικές παράμετροι επιδεινωθούν, το μεσοδιαστήμα της θεραπείας θα πρέπει να μειωθεί αναλόγως.

Η παρακολούθηση και το πρόγραμμα θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται από το θεράποντα ιατρό βάσει της ατομικής ανταπόκρισης του ασθενούς.

Η παρακολούθηση της πορείας της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει κλινική εξέταση, κλινικοεργαστηριακό ή απεικονιστικό έλεγχο (π.χ. οπτική τομογραφία συνοχής ή φλουοροαγγειογραφία)

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Η συνιστώμενη δόση για το Eylea είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 50 μικρολίτρα.

Η θεραπεία με το Eylea ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα, για πέντε διαδοχικές δόσεις, και στη συνέχεια μία ένεση κάθε δύο μήνες. Δεν απαιτείται παρακολούθηση του ασθενούς μεταξύ των ενέσεων.

Μετά τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας με το Eylea, και βάση της οπτικής οξύτητας και / ή των ανατομικών αποτελεσμάτων, το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να επεκταθεί, όπως με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης κατά το οποίο τα μεσοδιαστήματα των θεραπειών αυξάνονται σταδιακά ώστε να διατηρηθεί σταθερή η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα. Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να ορίζουν τη διάρκεια αυτών των μεσοδιαστημάτων. Εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα επιδεινωθούν, τα μεσοδιαστήματα θεραπείας θα πρέπει να μειωθούν αντιστοίχως.

Το πρόγραμμα παρακολούθησης θα πρέπει επομένως να καθορίζεται από τον θεράποντα γιατρό και πιθανώς να είναι συχνότερο από τις προγραμματισμένες ενέσεις.

Εάν τα οπτικά και ανατομικά αποτελέσματα δείχνουν ότι ο ασθενής δεν ωφελείται από τη συνεχιζόμενη θεραπεία, το Eylea θα πρέπει να διακοπεί.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η συνιστώμενη δόση για το Eylea είναι μια εφάπαξ ενδοϋαλοειδική ένεση 2 mg αφλιβερσέπτης, που αντιστοιχεί με 50 μικρολίτρα.

Πρόσθετες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η νόσος επιμένει. Οι υποτροπές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως νέες εκδηλώσεις της νόσου.

Το πρόγραμμα παρακολούθησης θα πρέπει να καθορίζεται από τον θεράποντα γιατρό.

Το διάστημα ανάμεσα σε δυο δόσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερο από ένα μήνα.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία με το Eylea.

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ανάγκη για προσαρμογή της δόσης με το Eylea σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτούνται ειδικές ρυθμίσεις. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών με DME.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Eylea στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV.

Τρόπος χορήγησης

Οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική και τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, από εξειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη

διεξαγωγή ενδοϋαλοειδικών ενέσεων. Γενικά, πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής αναισθησία και ασηψία, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης τοπικού μικροβιοκτόνου ευρέος φάσματος (π.χ. ιωδιούχος ποβιδόνη εφαρμοζόμενη στο περιοφθαλμικό δέρμα, το βλέφαρο και την οφθαλμική επιφάνεια). Συνιστώνται απολύμανση των χεριών, με τη διαδικασία προετοιμασίας χειρουργείου, αποστειρωμένα γάντια, αποστειρωμένο πεδίο και αποστειρωμένος βλεφαροδιαστολέας (ή ισοδύναμο).

Η βελόνα της ένεσης πρέπει να εισάγεται 3,5 – 4 mm πίσω από το σκληροκερατοειδές όριο μέσα στην υαλοειδική κοιλότητα, αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του βολβού. Στη συνέχεια χορηγείται ο ενέσιμος όγκος των 0,05 ml. Διαφορετικό σημείο του σκληρού θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις επακόλουθες ενέσεις.

Αμέσως μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η κατάλληλη παρακολούθηση μπορεί να περιλαμβάνει έλεγχο της αιμάτωσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου ή τονομέτρηση. Εάν απαιτείται, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος αποστειρωμένος εξοπλισμός για παρακέντηση.

Μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση, στους ασθενείς πρέπει να δοθούν οδηγίες για την αναφορά τυχόν συμπτωμάτων που μπορεί να υποδηλώνουν ενδοφθαλμίτιδα (π.χ. πόνος του οφθαλμού, ερυθρότητα του οφθαλμού, φωτοφοβία, θολή όραση) χωρίς καθυστέρηση.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός οφθαλμού μόνο. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από μια προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και επακόλουθης φλεγμονής.

Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση των 2mg αφλιβερσέπτης. Ο εξαγωγίμος όγκος στη σύριγγα (90 μικρόλιτρα) δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί όλος. Ο επιπλέον όγκος θα πρέπει να απορρίπτεται πριν την ένεση.

Η ένεση όλου του όγκου από την προγεμισμένη σύριγγα θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερδοσολογία. Για να απομακρύνονται οι φυσαλίδες αέρα μαζί με την περίσσεια του φαρμακευτικού προϊόντος, αργά πιέζουμε το έμβολο έτσι ώστε η κυλινδρική βάση του άκρου του θόλου του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη γραμμή δοσολογίας στη σύριγγα (ισοδυναμεί με 50 μικρόλιτρα, δηλ. 2 mg αφλιβερσέπτης).

Μετά την ένεση, κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται.

Για το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία αφλιβερσέπτη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργή ή ενδεχόμενη οφθαλμική ή περιοφθαλμική λοίμωξη.

Ενεργή σοβαρή ενδοφθάλμια φλεγμονή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ενδοϋαλοειδικές ενέσεις – σχετιζόμενες αντιδράσεις

Οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με Eylea, έχουν συσχετιστεί με ενδοφθαλμίτιδα, ενδοφθάλμια φλεγμονή, ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του αμφιβληστροειδούς και ιατρογενή τραυματικό καταρράκτη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη χορήγηση του Eylea, πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα κατάλληλες άσηπτες τεχνικές ένεσης. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά την ένεση προκειμένου να είναι δυνατή η έγκαιρη θεραπεία σε περίπτωση εμφάνισης λοίμωξης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν οδηγίες για την αναφορά χωρίς καθυστέρηση, τυχόν συμπτωμάτων που μπορεί να υποδηλώνουν ενδοφθαλμίτιδα και αυτά θα πρέπει να αντιμετωπιστούν κατάλληλα.

Αυξήσεις στην ενδοφθάλμια πίεση έχουν παρατηρηθεί εντός 60 λεπτών από την ενδοϋαλοειδική ένεση, συμπεριλαμβανομένων και των ενέσεων με το Eylea (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται ειδική προφύλαξη σε ασθενείς με γλαύκωμα που δεν ελέγχεται επαρκώς (μην ενέσετε το Eylea ενώ η ενδοφθάλμια πίεση είναι ≥ 30 mmHg). Σε όλες τις περιπτώσεις, και η ενδοφθάλμια πίεση και η αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου πρέπει επομένως να παρακολουθούνται και να ελέγχονται κατάλληλα.

Ανοσογονικότητα

Καθώς το aflibercept είναι μια θεραπευτική πρωτεΐνη, υπάρχει η πιθανότητα ανοσογονικότητας με το Eylea (δείτε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν τυχόν σημεία ή συμπτώματα ενδοφθάλμιας φλεγμονής, π.χ. πόνο, φωτοφοβία, ή ερυθρότητα, τα οποία μπορεί να αποτελούν κλινικά σημεία που αποδίδονται σε υπερευαισθησία.

Συστηματικές επιδράσεις

Μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση με αναστολείς VEGF, έχουν αναφερθεί συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν μη οφθαλμικές αιμορραγίες και αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα και υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος αυτές οι ενέργειες να συνδέονται με την αναστολή των VEGF. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια στη θεραπεία ασθενών με CRVO, BRVO, DME ή μυωπική CNV με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων ή εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός των προηγούμενων 6 μηνών. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Άλλα

Όπως και με άλλες ενδοϋαλοειδικές αντι-VEGF θεραπείες για AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV, ισχύουν επίσης τα ακόλουθα:

- Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το Eylea και στους δύο οφθαλμούς ταυτόχρονα δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν διεξάγεται αμφοτερόπλευρη θεραπεία την ίδια χρονική περίοδο αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης, που πιθανώς να αυξήσει τον κίνδυνο για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Η ταυτόχρονη χρήση άλλου-ων αντι-VEGF παραγόντων (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση Eylea με άλλα αντι-VEGF σκευάσματα (συστηματικά ή οφθαλμικά).
- Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη ρήξης του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς μετά από αντι-VEGF θεραπεία για υγρού τύπου AMD, συμπεριλαμβάνουν μεγάλη ή/και υψηλή αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Κατά την έναρξη της θεραπείας με το Eylea, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου για ρήξεις του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς.

- Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπές της ωχράς κηλίδας σταδίου 3 ή 4.
- Στην περίπτωση ρωγμής του αμφιβληστροειδούς, η δόση θα πρέπει να ανασταλεί και η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει εκ νέου πριν η ρωγμή αποκατασταθεί επαρκώς.
- Η δόση θα πρέπει να ανασταλεί και η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει νωρίτερα από την επόμενη προγραμματισμένη θεραπεία σε καταστάσεις όπως:
 - μείωση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BVCA) κατά ≥ 30 γράμματα σε σύγκριση με την τελευταία αξιολόγηση της οπτικής οξύτητας.
 - υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία που εμπλέκει το κεντρικό βοθρίο, ή εάν το μέγεθος της αιμορραγίας είναι $\geq 50\%$ της συνολικής περιοχής της βλάβης.
- η δόση θα πρέπει να ανασταλεί για μία περίοδο 28 ημερών πριν ή μετά από προγραμματισμένη ή διενεργηθείσα ενδοφθάλμια χειρουργική επέμβαση.
- Το Eylea δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο (βλέπε παράγραφο 4.6).
- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ενδοϋαλοειδική ένεση αφλιβερσέπτης (βλέπε παράγραφο 4.6).
- Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία των ασθενών με ισχαιμικού τύπου CVRO και BRVO. Η θεραπεία δε συνιστάται σε ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικά σημεία μη αναστρέψιμης απώλειας της οπτικής λειτουργίας από ισχαιμία.

Ομάδες ασθενών με περιορισμένα δεδομένα

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ατόμων με DME λόγω διαβήτη τύπου I ή σε διαβητικούς ασθενείς με HbA1c άνω του 12% ή με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Το Eylea δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις ή σε ασθενείς με ταυτόχρονες παθήσεις των οφθαλμών όπως αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπή της ωχράς κηλίδας. Δεν υπάρχει επίσης εμπειρία στη θεραπεία με Eylea σε διαβητικούς ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτή η έλλειψη δεδομένων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον γιατρό κατά τη θεραπεία τέτοιων ασθενών.

Στη μυωπική CNV δεν υπάρχει εμπειρία με το Eylea στη θεραπεία μη Ασιατών ασθενών, ασθενών οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για μυωπική CNV, και ασθενών με εξωβοθρικές βλάβες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η χρήση φωτοδυναμικής θεραπείας με verteporfin (PDT) συμπληρωματικά στη θεραπεία με Eylea δεν έχει μελετηθεί, επομένως δε μπορεί να τεκμηριωθεί το προφίλ ασφάλειας της πρακτικής αυτής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ενδοϋαλοειδική ένεση αφλιβερσέπτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αφλιβερσέπτης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει εμβρυϊκή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Παρ' ότι η συστηματική έκθεση μετά από οφθαλμική χορήγηση είναι πολύ χαμηλή, το Eylea δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το βρέφος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αφλιβερσέπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το Eylea δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Eylea, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα με υψηλή συστηματική έκθεση καταδεικνύουν ότι η αφλιβερσέπη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανδρική και γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Τέτοιες επιδράσεις δεν είναι αναμενόμενες μετά από οφθαλμική χορήγηση με πολύ χαμηλή συστηματική έκθεση.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ένεση με το Eylea έχει μια μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών λόγω των δυνητικά προσωρινών διαταραχών της όρασης που σχετίζονται είτε με την ένεση ή με την οφθαλμολογική εξέταση. Οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές μέχρι η λειτουργία της όρασής τους να αποκατασταθεί επαρκώς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Ένα σύνολο 3.102 ασθενών αποτέλεσε τον πληθυσμό ασφάλειας στις οκτώ μελέτες φάσης III. Μεταξύ αυτών, 2.501 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 2 mg.

Σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες στον οφθαλμό υπό μελέτη σχετιζόμενες με τη διαδικασία της ένεσης εμφανίστηκαν σε λιγότερες από 1 στις 1.900 ενδοϋαλοειδικές ενέσεις με το Eylea και περιελάμβαναν τύφλωση, ενδοφθαλμίτιδα, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, τραυματικό καταρράκτη, καταρράκτη, αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πιο συχνες παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (σε τουλάχιστον 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea) ήταν αιμορραγία του επιπεφυκότα (25%), μειωμένη οπτική οξύτητα (11%), πόνος του οφθαλμού (10%), καταρράκτης (8%), αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (8%), αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος (7%) και εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος (7%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται παρακάτω περιλαμβάνουν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις οκτώ μελέτες φάσης III στις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV με εύλογη πιθανότητα αιτιώδους σχέσης με τη διαδικασία της ένεσης ή με το φαρμακευτικό προϊόν.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στις μελέτες φάσης III (συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών φάσης III) για τις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV) ή κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία ***	
Οφθαλμικές διαταραχές	Μειωμένη οπτική οξύτητα, Αιμορραγία του επιπεφυκότα, Πόνος του οφθαλμού.	Ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς*, Αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, Εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς, Αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, Καταρράκτης, Καταρράκτης φλοιώδης, Πυρηνικός καταρράκτης, Καταρράκτης υποκάψιος, Διάβρωση του κερατοειδούς, Εκδορά του κερατοειδούς, Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, Θαμπή όραση, Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, Αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, Άλγος στο σημείο της ένεσης, Αίσθημα ξένου σώματος στους οφθαλμούς, Αυξημένη δακρύρροια, Οίδημα βλεφάρου, Αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, Στικτή κερατίτιδα, Υπεραμία του επιπεφυκότα, Υπεραμία οφθαλμού	Ενδοφθαλμίτιδα **, Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς Ρήξη αμφιβληστροειδούς Ιρίτιδα, Ραγοειδίτιδα, Ιριδοκυκλίτιδα, Θολερότητες φακού, Έλλειμμα επιθηλίου του κερατοειδούς, Ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, Μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, Ερεθισμός των βλεφάρων «πρωτεϊνική ομίχλη» πρόσθιου θαλάμου, Οίδημα του κερατοειδούς	Τύφλωση, Τραυματικός καταρράκτης, Υαλίτιδα, Υπόπυο

* Καταστάσεις γνωστές ως σχετιζόμενες με την υγρού τύπου AMD. Παρατηρήθηκαν μόνο στις μελέτες για την υγρού τύπου AMD .

** Ενδοφθαλμίτιδα με θετική καλλιέργεια και αρνητική καλλιέργεια

*** Αναφορές υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνησμού, κνίδωσης και μεμονωμένων περιπτώσεων σοβαρών αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών αντιδράσεων

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε μελέτες φάσης III για την υγρού τύπου AMD, υπήρξε μια αύξηση της επίπτωσης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα σε ασθενείς που λάμβαναν αντι-θρομβωτικούς παράγοντες. Αυτή η αυξημένη επίπτωση ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που θεραπεύονταν με ρανιμιζουμάβη και Eylea.

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ATEs) είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται δυναμικά με τη συστηματική αναστολή του VEGF. Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση αναστολέων του VEGF.

Σε κλινικές μελέτες με Eylea σε ασθενείς με AMD, DME, RVO και μυωπική CNV, έχει παρατηρηθεί μια χαμηλή συχνότητα αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Για όλες τις ενδείξεις, δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη διαφορά ανάμεσα στις ομάδες που θεραπεύτηκαν με αφλιβερσέπτη και στις αντίστοιχες ομάδες σύγκρισης.

Όπως και με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα με το Eylea.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές δοκιμές, χρησιμοποιήθηκαν δόσεις έως και 4 mg σε μηνιαία μεσοδιαστήματα και υπήρξαν μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με 8 mg.

Η υπερδοσολογία με αυξημένο όγκο ένεσης μπορεί να αυξήσει την ενδοφθάλμια πίεση. Συνεπώς, σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να παρακολουθείται η ενδοφθάλμια πίεση και, εάν κρίνεται απαραίτητο από το θεράποντα γιατρό, να ξεκινά επαρκής θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά / αντιαγγειογενετικοί παράγοντες

Κωδικός ATC: S01LA05

Η αφλιβερσέπτη είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τμήματα των εξωκυτταρικών περιοχών των υποδοχέων 1 και 2 του ανθρώπινου VEGF συντετηγμένα στο τμήμα Fc του ανθρώπινου IgG1.

Η αφλιβερσέπτη παρασκευάζεται σε K1 κύτταρα ωοθηκών κινέζικων κρικητών (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Η αφλιβερσέπτη δρα ως διαλυτός «παραπλανητικός» υποδοχέας που δεσμεύει τον VEGF-A και PlGF με υψηλότερη συγγένεια από ό,τι οι φυσικοί τους υποδοχείς και μπορεί με τον τρόπο αυτό να αναστείλει τη σύνδεση και ενεργοποίηση αυτών των συγγενών υποδοχέων VEGF.

Μηχανισμός δράσης

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας-A (VEGF-A) και ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (PlGF) είναι μέλη της οικογένειας VEGF αγγειογενετικών παραγόντων που μπορούν να δρουν ως ισχυροί μιτογόνοι, χημειοτακτικοί παράγοντες και παράγοντες αγγειακής διαπερατότητας για τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF δρα μέσω δύο υποδοχέων τυροσινικής κινάσης, VEGFR-1 και VEGFR-2, που είναι παρόντες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο PlGF συνδέεται μόνο στον VEGFR-1, ο οποίος είναι επίσης παρών στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων. Η εκτεταμένη ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων από τον VEGF-A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα παθολογική νεοαγγείωση και υπερβολική αγγειακή διαπερατότητα. Ο PlGF μπορεί να έχει συνεργική δράση με τον VEGF-A σε αυτές τις διεργασίες και είναι επίσης γνωστό ότι προάγει τη λευκοκυτταρική διήθηση των ιστών και την αγγειακή φλεγμονή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Υγρού τύπου AMD

Η υγρού τύπου AMD χαρακτηρίζεται από παθολογική χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV). Διαρροή αίματος και υγρού από την CNV μπορεί να προκαλέσει πάχυνση του αμφιβληστροειδούς ή οίδημα ή/και υπο-/ενδοαμφιβληστροειδική αιμορραγία, με αποτέλεσμα την απώλεια οπτικής οξύτητας.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea (μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικούς μήνες, και στη συνέχεια μία ένεση κάθε 2 μήνες), η πάχυνση του κέντρου του αμφιβληστροειδούς [CRT] μειώθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και επίσης μειώθηκε το μέσο μέγεθος της βλάβης CNV, αποτελέσματα τα οποία είναι αντίστοιχα με εκείνα που παρατηρούνται με τη ρανιμιζουμάβη 0,5 mg μηνιαίως.

Στη μελέτη VIEW 1 παρατηρήθηκαν μέσες μειώσεις στο CRT στην οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) (-130 και -129 microns την εβδομάδα 52 για την ομάδα του Eylea 2 mg κάθε δύο μήνες και την ομάδα της ρανιμιζουμάμπης 0,5 mg κάθε μήνα, αντίστοιχα). Επίσης στο χρονικό σημείο των 52 εβδομάδων, στη μελέτη VIEW2 παρατηρήθηκαν μέσες μειώσεις στο CRT με βάση το OCT (-149 και -139 micron για τις ομάδες μελέτης του Eylea 2 mg κάθε δύο μήνες και της ρανιμιζουμάμπης 0,5 mg κάθε μήνα, αντίστοιχα).

Η μείωση του μεγέθους της CNV και η μείωση του CRT γενικά διατηρήθηκαν στο δεύτερο έτος των μελετών.

Η μελέτη ALTAIR διεξήχθη σε Ιάπωνες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή για την υγρού τύπου AMD και έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με τις μελέτες VIEW, χρησιμοποιώντας 3 αρχικές μηνιαίες ενέσεις Eylea 2mg, ακολουθούμενες από μια ένεση μετά από 2 μήνες και συνεχίζοντας με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης με μεταβλητά μεσοδιάστημα θεραπείας (προσαρμογές ανά 2-εβδομάδες ή 4-εβδομάδες) μέχρι το μέγιστο μεσοδιάστημα των 16 εβδομάδων σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια. Στην εβδομάδα 52, υπήρξαν μέσες μειώσεις στο πάχος του κεντρικού αμφιβληστροειδούς (CRT) με βάση το OCT από -134,4 και -126,1 microns για την ομάδα των 2-εβδομάδων προσαρμογής και αντίστοιχα για την ομάδα των 4-εβδομάδων προσαρμογής. Η αναλογία των ασθενών χωρίς υγρό με βάση το OCT την εβδομάδα 52 ήταν 68,3% και 69,1% στις ομάδες 2- και 4-εβδομάδων προσαρμογής αντίστοιχα.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO και BRVO

Στην CRVO και BRVO, παρουσιάζεται ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς η οποία ενεργοποιεί την απελευθέρωση VEGF που με τη σειρά του αποσταθεροποιεί τις σφιχτές συνδέσεις και προάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η υπερέκφραση του VEGF σχετίζεται με τη λύση του

αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, οίδημα του αμφιβληστροειδούς, και επιπλοκές στη νεοαγγείωση.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 6 συνεχόμενες μηνιαίες ενέσεις Eylea παρατηρήθηκε μια συνεχής, γρήγορη και ισχυρή ανατομική ανταπόκριση (όπως μετρήθηκε από βελτιώσεις στο μέσο CRT Κατά την εβδομάδα 24, η μείωση του CRT ήταν στατιστικά ανώτερη σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου και στις τρεις μελέτες (COPERNICUS για την CRVO: -457 vs. -145 microns; GALILEO για την CRVO: -449 vs. -169 microns; VIBRANT για την BRVO: -280 vs. -128 microns

Αυτή η μείωση από την αρχική τιμή στο CRT διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της κάθε μελέτης την εβδομάδα 100 στην COPERNICUS, την εβδομάδα 76 στην GALILEO και την εβδομάδα 52 στην VIBRANT.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας, είναι επακόλουθο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειοδιαπερατότητα και βλάβη στα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια οπτικής οξύτητας.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea, η πλειονότητα των οποίων καθορίστηκε ότι είχαν διαβήτη τύπου II, παρατηρήθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας γρήγορη και ισχυρή ανταπόκριση ως προς τη μορφολογία (CRT, DRSS επίπεδο).

Στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME} σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Eylea σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου λείζερ παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντικότερη μέση μείωση στο CRT από την αρχική τιμή κατά την εβδομάδα 52 ήταν -192,4 και -183,1 μικρά για τις ομάδες του Eylea 2Q8 και -66,2 και -73,3 μικρά για τις ομάδες ελέγχου, αντίστοιχα. Κατά την εβδομάδα 100, η μείωση διατηρήθηκε με -195,8 και -191,1 μικρά για τις ομάδες του Eylea 2Q8 και -85,7 και -83,9 μικρά για τις ομάδες ελέγχου, στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, αντίστοιχα.

Μια βελτίωση ≥ 2 βημάτων στο DRSS αξιολογήθηκε με προκαθορισμένο τρόπο στις VIVID^{DME} και VISTA^{DME}. Η κλίμακα DRSS ήταν βαθμολογήσιμη στο 73,7% των ασθενών στην VIVID^{DME} και στο 98,3% των ασθενών στην VISTA^{DME}. Κατά την εβδομάδα 52, 27,7% και 29,1% των ομάδων του Eylea 2Q8, και 7,5% και 14,3% των ομάδων ελέγχου παρουσίασαν μια βελτίωση ≥ 2 βημάτων στο DRSS. Κατά την εβδομάδα 100, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 32,6% και 37,1% των ομάδων του Eylea 2Q8 και 8,2% και 15,6% των ομάδων ελέγχου.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση (μυωπική CNV) αποτελεί συχνή αιτία απώλειας της όρασης σε ενήλικες με παθολογική μυωπία. Αναπτύσσεται ως μηχανισμός επούλωσης τραύματος μετά από ρήξεις της μεμβράνης του Bruch και αντιπροσωπεύει το πιο απειλητικό για την όραση σύμβαμα στην παθολογική μυωπία.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea στη μελέτη MYRROR (μία ένεση χορηγούμενη κατά την έναρξη της θεραπείας, με πρόσθετες ενέσεις χορηγούμενες σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου), το CRT μειώθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας υπέρ του Eylea κατά την εβδομάδα 24 (79 microns και 4 microns για την ομάδα θεραπείας Eylea 2 mg και την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα) και διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 48. Επίσης μειώθηκε το μέσο μέγεθος της βλάβης CNV.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υγρού τύπου AMD

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία μελέτες σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD (VIEW1 και VIEW2) με ένα σύνολο 2.412 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα (1.817 με το Eylea). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 49 έως 99 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας τα 76 έτη. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, περίπου το 89% (1.616/1.817) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 63% (1.139/1.817) ήταν ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Σε κάθε μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 σε 1 από 4 δοσολογικά σχήματα:

- 1) Eylea 2 mg, χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες μετά από 3 αρχικές μηνιαίες δόσεις (Eylea 2Q8),
- 2) Eylea 2 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (Eylea 2Q4),
- 3) Eylea 0,5 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (Eylea 0,5Q4) και
- 4) ρανιμπιζουμάβη 0,5 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (ρανιμπιζουμάβη 0,5Q4).

Στο δεύτερο έτος των μελετών, οι ασθενείς συνέχισαν την αρχική τυχαιοποιημένη δοσολογία αλλά με τροποποιημένο δοσολογικό σχήμα καθοδηγούμενο από την εκτίμηση των οπτικών και των ανατομικών αποτελεσμάτων, με μέγιστο καθοριζόμενο από το πρωτόκολλο δοσολογικό μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών στην ομάδα πρωτοκόλλου (*Per Protocol Set*) που διατήρησαν την όραση, δηλαδή απώλεια λιγότερων από 15 γραμμάτων οπτικής οξύτητας κατά την εβδομάδα 52 από την αρχική τιμή.

Στη μελέτη VIEW1, κατά την εβδομάδα 52, το 95,1% των ασθενών στην ομάδα Eylea 2Q8 διατήρησαν την όραση, σε σύγκριση με το 94,4% των ασθενών στην ομάδα ρανιμπιζουμάβης 0,5Q4. Στη μελέτη VIEW2, κατά την εβδομάδα 52, το 95,6% των ασθενών στην ομάδα Eylea 2Q8 διατήρησαν την όραση σε σύγκριση με το 94,4% των ασθενών στην ομάδα ρανιμπιζουμάβης 0,5Q4. Και στις δυο μελέτες το Eylea καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερη και κλινικά ισοδύναμη με την ομάδα ρανιμπιζουμάβης 0,5Q4.

Λεπτομερή αποτελέσματα από τη συνδυασμένη ανάλυση και των δύο μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και στο Σχήμα 1 παρακάτω.

Πίνακας 2: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 52 (κύρια ανάλυση) και κατά την εβδομάδα 96, συνδυασμένα δεδομένα από τις μελέτες VIEW1 και VIEW2^{B)}

Έκβαση αποτελεσματικότητας	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg κάθε 8 εβδομάδες μετά από 3 αρχικές μηνιαίες δόσεις) (N = 607)		Ρανιμπιζουμάβη 0,5Q4 (ρανιμπιζουμάβη 0,5 mg κάθε 4 εβδομάδες) (N = 595)	
	Εβδομάδα 52	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 52	Εβδομάδα 96
Μέσος αριθμός ενέσεων	7,6	11,2	12,3	16,5
Μέσος αριθμός ενέσεων (από εβδομάδες 52 έως 96)		4,2		4,7
Αναλογία ασθενών με < 15 γράμματα απώλεια από την αρχική τιμή (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Διαφορά ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	0,9% (-1,7, 3,5) ^{Στ)}	0,8% (-2,3, 3,8) ^{Στ)}		
Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμμάτων ETDRS ^{A)} από την αρχική τιμή	8,40	7,62	8,74	7,89
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{A)} (γράμματα ETDRS) ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Αναλογία ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Διαφορά ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	-1,5% (-6,8,3,8)	1,8% (-3,5, 7,1)		

^{A)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρώιμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)
 LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω ANCOVA (Ανάλυση της συνδιακύμανσης)
 PPS: Per Protocol Set

^{B)} Full Analysis Set (FAS — Πλήρης ομάδα ανάλυσης), Last Observation Carried Forward (LOCF — Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης) για όλες τις αναλύσεις εκτός από την αναλογία των ασθενών που διατήρησαν την οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 52, η οποία είναι η ομάδα πρωτοκόλλου (PPS)

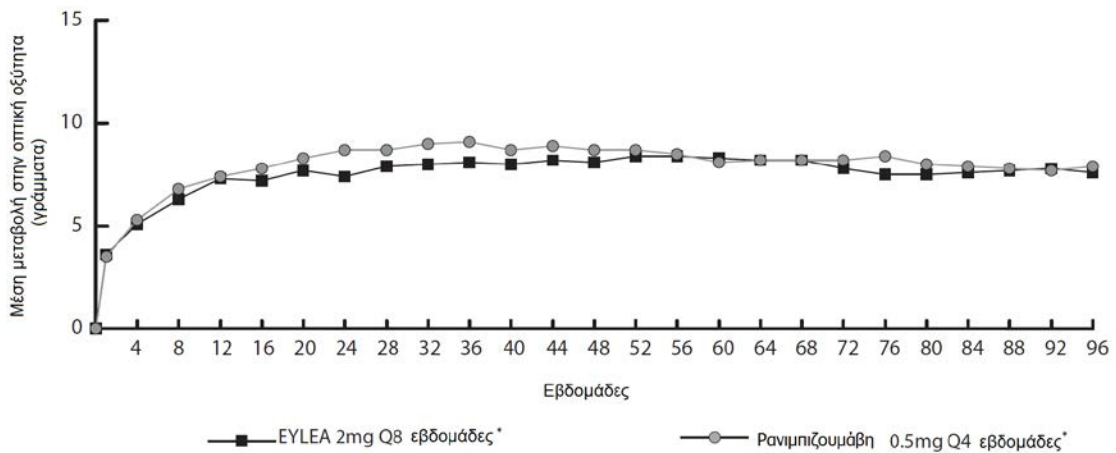
^{Γ)} Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας Eylea μείον την τιμή της ομάδας ρανιμπιζουμάβης. Μια θετική τιμή ευνοεί το Eylea.

^{Δ)} Διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence interval — CI) υπολογιζόμενο μέσω κανονικής προσέγγισης

^{E)} Μετά την έναρξη της θεραπείας με τρεις μηνιαίες δόσεις

^{Στ)} Ένα διάστημα εμπιστοσύνης που βρίσκεται εξ ολοκλήρου πάνω από -10% υποδεικνύει μη κατωτερότητα του Eylea ως προς τη ρανιμπιζουμάβη

Σχήμα 1. Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα από την αρχική τιμή μέχρι την εβδομάδα 96 για τα συνδυασμένα δεδομένα από τις μελέτες View1 και View2



Στη συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων των μελετών VIEW1 και VIEW2, το Eylea κατέδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές από την αρχική τιμή στο προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σύμφωνα με το National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25, Ερωτηματολόγιο Λειτουργίας της Όρασης του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α.), χωρίς κλινικά σημαντικές διαφορές στη ρανιμπιζουμάβη. Το μέγεθος αυτών των μεταβολών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στις δημοσιευμένες μελέτες, και το οποίο αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 15 γράμματα στην κλίμακα «καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας» (BCVA).

Στο δεύτερο έτος των μελετών, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε γενικά καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (τελευταίας αξιολόγησης) κατά την εβδομάδα 96 και για το 2% - 4% των ασθενών απαιτήθηκαν όλες οι ενέσεις σε μηνιαία βάση, ενώ για το ένα τρίτο των ασθενών απαιτήθηκε τουλάχιστον μια ένεση με μεσοδιάστημα θεραπείας μόνο ένα μήνα.

Οι μειώσεις στη μέση έκταση της CNV ήταν εμφανείς σε όλες τις δοσολογικές ομάδες και στις δύο μελέτες.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε όλες τις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, τύπος βλάβης, μέγεθος βλάβης) σε κάθε μελέτη και στη συνδυασμένη ανάλυση ήταν ανάλογα με τα αποτελέσματα στους συνολικούς πληθυσμούς.

Η ALTAIR είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη σε 247 Ιάπωνες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή για την υγρού τύπου AMD, η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Eylea ακολουθώντας δύο διαφορετικά μεσοδιαστήματα προσαρμογής (2-εβδομάδες και 4-εβδομάδες) με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μηνιαίες δόσεις Eylea 2 mg για 3 μήνες, ακολουθούμενες από μια ένεση μετά από το μεσοδιάστημα των 2 μηνών. Στην εβδομάδα 16, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε δύο θεραπευτικές ομάδες: 1) θεραπεία και επέκταση με 2-εβδομάδες προσαρμογής και 2) θεραπεία και επέκταση με 4-εβδομάδες προσαρμογής. Η επέκταση ή ελαχιστοποίηση του μεσοδιαστήματος της θεραπείας αποφασίστηκε με βάση τα οπτικά και / ή ανατομικά κριτήρια που είχαν οριστεί στο πρωτόκολλο με ένα μέγιστο μεσοδιάστημα θεραπείας των 16 εβδομάδων και για τις δύο ομάδες.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή της BCVA από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 52. Τα δευτερογενή τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών που δεν έχασαν ≥ 15 γράμματα και η αναλογία των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην BCVA από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 52.

Κατά την εβδομάδα 52, οι ασθενείς στο σκέλος της θεραπείας και επέκτασης των ις 2-εβδομάδων προσαρμογής κέρδισαν ένα μέσο των 9 γραμμμάτων από την αρχική τιμή αναφοράς σε σύγκριση με τα 8.4 γράμματα για την ομάδα των 4-εβδομάδων προσαρμογής [LS μέση διαφορά στα γράμματα (95% CI): -0,4 (-3.8,3.0), ANCOVA]. Η αναλογία των ασθενών που δεν έχασαν ≥ 15 γράμματα σε δύο θεραπευτικά σκέλη ήταν παρόμοια (96.7% στην ομάδα της 2-εβδομάδας και 95.9% στην ομάδα της 4-εβδομάδας προσαρμογής). Η αναλογία των ασθενών που κέρδισαν ≥ 15 γράμματα στην εβδομάδα 52 ήταν 32,5% στην ομάδα των 2-εβδομάδων προσαρμογής και 30,9% στην ομάδα των 4-εβδομάδων προσαρμογής. Η αναλογία των ασθενών που επέκτειναν το μεσοδιάστημα της θεραπείας τους σε 12 εβδομάδες και περαν αυτών ήταν 42,3% στην ομάδα των 2-εβδομάδων προσαρμογής και 49,6% στην ομάδα των 4-εβδομάδων προσαρμογής. Επιπλέον, στην ομάδα των 4-εβδομάδων προσαρμογής το 40,7% των ασθενών έκαναν επέκταση των μεσοδιαστημάτων σε 16 εβδομάδες. Κατά την τελευταία επίσκεψη πριν από την εβδομάδα 52, το 56,7% και 57,8% των ασθενών στις ομάδες των 2-εβδομάδων και 4-εβδομάδων προσαρμογής αντίστοιχα, είχαν προγραμματισμένη την επόμενη ένεση σε ένα μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων ή και περισσότερο. Το οπτικό και συστημικό προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοια με την αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε στις βασικές μελέτες VIEW1 και VIEW2.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονική θεραπεία μελέτες σε ασθενείς με δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO (COPERNICUS and GALILEO) με ένα σύνολο 358 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για την αποτελεσματικότητα (217 με το Eylea) Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 22 έως 89 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 64 ετών. Στις CRVO μελέτες, περίπου το 52 % (112/217) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με το Eylea ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 18% (38/217) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 είτε σε 2 mg Eylea χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (2Q4) είτε στην ομάδα ελέγχου όπου έλαβαν εικονικές ενέσεις κάθε 4 εβδομάδες για ένα σύνολο 6 ενέσεων.

Μετά από 6 συνεχόμενες μηνιαίες ενέσεις, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο εάν πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια επαναχορήγησης της θεραπείας, εκτός από τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου της μελέτης GALILEO, οι οποίοι συνέχισαν να λαμβάνουν εικονικές ενέσεις μέχρι την εβδομάδα 52. Μετά από αυτό το χρονικό σημείο, όλοι οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην BCVA κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Μια δευτερεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Eylea και στις δύο μελέτες. Η μέγιστη βελτίωση στην οπτική οξύτητα επιτεύχθηκε στους 3 μήνες με επακόλουθη σταθεροποίηση ως προς την οπτική οξύτητα και ως προς το κεντρικό πάχος του αμφιβληστροειδούς μέχρι τους 6 μήνες. Η στατιστικά σημαντική διαφορά διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 52.

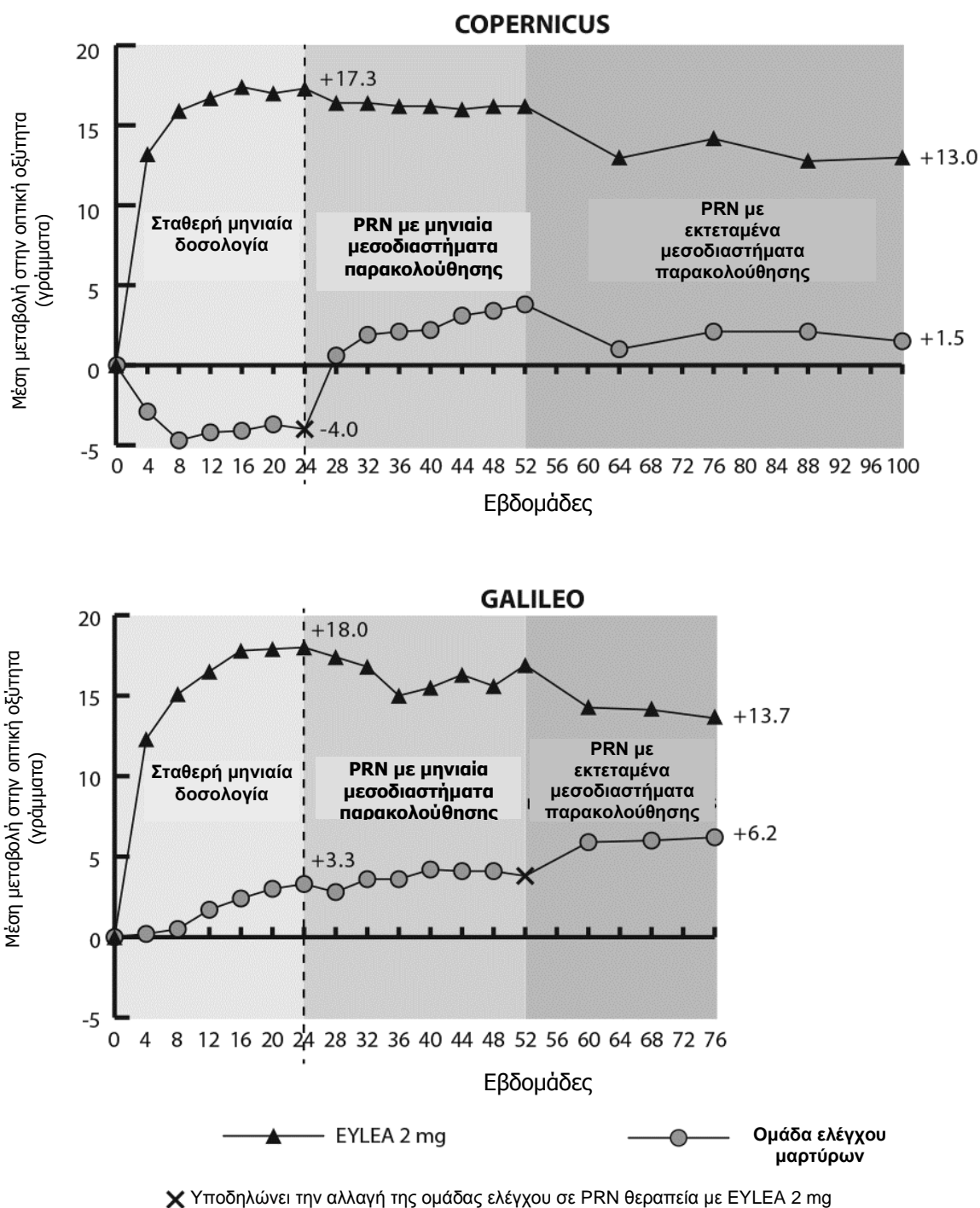
Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση και των δύο μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και στο Σχήμα 2 παρακάτω.

Πίνακας 3: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24, εβδομάδα 52 και εβδομάδα 76/100 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF^Γ) στις μελέτες COPERNICUS και GALILEO

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	COPERNICUS						GALILEO					
	24 εβδομάδες		52 εβδομάδες		100 εβδομάδες		24 εβδομάδες		52 εβδομάδες		76 εβδομάδες	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Ομάδα ελέγχου (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Ομάδα ελέγχου ^E (N = 73)	Eylea ^{Στ} 2 mg (N = 114)	Ομάδα ελέγχου ^{E,Σ} (N= 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Ομάδα ελέγχου (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Ομάδα Ελέγχου ^υ (N = 68)	Eylea ^z 2 mg (N = 103)	Ομάδα ελέγχου ^z (N = 68)
Αναλογία των ασθενών με κέρδος ≥ 15 γράμματα όρασης από την αρχική τιμή	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Σταθμισμένη διαφορά ^{A,B,Γ} (95% CI) Τιμή p	44,8% (33,0 - 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8 - 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1 - 40,3) P=0,0003		38,3% (24,4 - 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0 - 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3 - 42,6) p=0,0004	
Μέση μεταβολή στην BCVA ^Γ όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^Γ από την αρχική τιμή (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{A,Γ,Δ,E} (95% CI) Τιμή p	21,7 (17,4 - 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7 - 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7 - 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8 - 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2 - 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1 - 13,1) p=0,0070	

- A) Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας Eylea 2 mg στις εβδομάδες Q4 μείον την τιμή της ομάδας ελέγχου
- B) Διαφορά και διάστημα εμπιστοσύνης (CI) υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) προσαρμοσμένη για περιοχή (Αμερική έναντι του υπόλοιπου κόσμου για την COPERNICUS και Ευρώπη έναντι Ασίας/Ειρηνικού για την GALILEO) και κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)
- Γ) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρώιμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)
LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)
SD: Standard deviation (Τυπική απόκλιση)
LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) από ANCOVA
- Δ) Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων και διάστημα εμπιστοσύνης (CI) με βάση ένα μοντέλο ANCOVA με παράγοντες την ομάδα θεραπείας, την περιοχή (Αμερική έναντι του υπόλοιπου κόσμου για την COPERNICUS και Ευρώπη έναντι Ασίας/Ειρηνικού για την GALILEO) και την κατηγορία αρχική τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)
- Ε) Στη μελέτη COPERNICUS, οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου μπορούσαν να λάβουν Eylea ανάλογα με τις ανάγκες τους με συχνότητα μέχρι και κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της περιόδου από την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 52· οι ασθενείς είχαν επισκέψεις κάθε 4 εβδομάδες
- Στ) Στη μελέτη COPERNICUS, οι ασθενείς τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα Eylea 2 mg έλαβαν Eylea 2 mg ανάλογα με τις ανάγκες τους με συχνότητα μέχρι και κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 96· οι ασθενείς είχαν υποχρεωτικές τριμηνιαίες επισκέψεις, αλλά μπορούσαν να έχουν επισκέψεις ακόμη και με συχνότητα κάθε 4 εβδομάδες εάν ήταν απαραίτητο
- Ζ) Στη μελέτη GALILEO, οι ασθενείς τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα Eylea 2 mg έλαβαν Eylea 2 mg ανάλογα με τις ανάγκες τους κάθε 8 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 68· οι ασθενείς είχαν υποχρεωτικές επισκέψεις κάθε 8 εβδομάδες.

Σχήμα 2: Μέση μεταβολή, από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 76/100, στην οπτική οξύτητα κατά ομάδα θεραπείας για τις μελέτες COPERNICUS και GALILEO (Πλήρης ανάλυση δεδομένων)



Στη μελέτη GALILEO, το 86,4% (n=89) της ομάδας Eylea και το 79,4% (n=54) της εικονικής ομάδας είχαν αιμάτωση CRVO ως αρχική τιμή. Κατά την εβδομάδα 24, αυτή ήταν 91,8% (n=89) στην ομάδα Eylea και 85,5% (n=47) στην εικονική ομάδα. Αυτές οι αναλογίες διατηρήθηκαν κατά την εβδομάδα 76 με 84,3% (n=75) στην ομάδα Eylea και 84,0% στην εικονική ομάδα.

Στη μελέτη COPERNICUS, το 67,5% (n=77) της ομάδας Eylea και το 68,5% (n=50) της εικονικής ομάδας είχαν αιμάτωση CRVO ως αρχική τιμή. Κατά την εβδομάδα 24, αυτή ήταν 87,4% (n=90) στην ομάδα Eylea και 58,6% (n=34) στην εικονική ομάδα. Αυτές οι αναλογίες διατηρήθηκαν κατά την

εβδομάδα 100 με 76,8% (n=76) στην ομάδα Eylea και 78% (n=39) στην εικονική ομάδα. Οι ασθενείς στην εικονική ομάδα είχαν την επιλογή να λάβουν Eylea από την εβδομάδα 24.

Η ευεργετική επίδραση της θεραπείας με το Eylea στη λειτουργία της όρασης ήταν παρόμοια στις υποομάδες των ασθενών κατά την έναρξη, με καλή και μη καλή αιμάτωση αμφιβληστροειδούς. Οι επιδράσεις της θεραπείας σε όλες τις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, κατάσταση αιμάτωσης αμφιβληστροειδούς, διάρκεια CRVO) σε κάθε μελέτη ήταν γενικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα των συνολικών πληθυσμών.

Στη συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων των μελετών GALILEO και COPERNICUS, το Eylea έδειξε σημαντικά κλινικές αλλαγές σε σχέση με τις αρχικές τιμές έναρξης στο προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που αποτελούσε το ερωτηματολόγιο του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου Οπτικής Λειτουργίας (NEI VFQ-25). Το μέγεθος αυτών των αλλαγών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρουσιάζεται στις δημοσιευμένες μελέτες και το οποίο αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 15 γράμματα στην κλίμακα «καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας» (BCVA).

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από BRVO

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονική θεραπεία μελέτη σε ασθενείς με δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από BRVO (VIBRANT) που συμπεριλάμβανε ημι-κεντρική της αμφιβληστροειδικής φλέβας. Συνολικά 181 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία και αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα (91 με το Eylea). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 42 έως 94 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 65 ετών. Στη BRVO μελέτη, περίπου το 58% (53/91) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με το Eylea ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 23% (21/91) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Στη μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1, είτε σε ομάδα 2 mg Eylea χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες ακολουθώντας 6 αρχικές μηνιαίες ενέσεις, ή σε ομάδα φωτοπηξίας λέιζερ χορηγούμενη στην αρχική επίσκεψη (ομάδα ελέγχου λέιζερ). Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου λέιζερ μπορούσαν να λάβουν επιπρόσθετη φωτοπηξία λέιζερ (ονομάζεται 'θεραπεία διάσωσης με λέιζερ') στην αρχή της εβδομάδας 12, με το λιγότερο διάστημα ανάμεσα στις θεραπείες 12 εβδομάδες. Με βάση τα προκαθορισμένα κριτήρια οι ασθενείς στην ομάδα με λέιζερ μπορούσαν να λάβουν θεραπεία διάσωσης με Eylea 2mg από την εβδομάδα 24 με χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες για 3 μήνες ακολουθούμενη για κάθε 8 εβδομάδες.

Στη μελέτη VIBRANT, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην BCVA κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική όραση και η ομάδα του Eylea ήταν ανώτερη της ομάδας ελέγχου λέιζερ.

Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Eylea στη μελέτη VIBRANT. Η πορεία της οπτικής βελτίωσης ήταν ραγδαία και έφτασε τη μέγιστη τιμή στους 3 μήνες με διατήρηση των αποτελεσμάτων μέχρι το μήνα 12.

Στην ομάδα του λέιζερ, 67 ασθενείς έλαβαν θεραπεία διάσωσης με το Eylea με έναρξη την εβδομάδα 24 (Ομάδα ελέγχου με ενεργή θεραπεία/ Eylea 2mg) με αποτέλεσμα βελτίωσης στην οπτική οξύτητα περίπου 5 γράμματα από την εβδομάδα 24 έως 52.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση της μελέτης VIBRANT παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στο Σχήμα 3 παρακάτω.

Πίνακας 4: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24 και εβδομάδα 52 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF) στη μελέτη VIBRANT

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	VIBRANT			
	24 Εβδομάδες		52 Εβδομάδες	
	Eylea 2 mg Q4 (N=91)	Ενεργός ομάδα (λείζερ) (N=90)	Eylea 2 mg Q8 (N=91) ^{A)}	Ενεργός ομάδα (λείζερ) / Eylea 2 mg ^{E)} (N=90)
Αναλογία των ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή %	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Σταθμισμένη διαφορά ^{A,B)} (%) (95% CI) Τιμή p	26,6% (13,0, 40,1) p =0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p=0,0296	
Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{A,Γ)} (95% CI) Τιμή p	10,5 (7,1, 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p=0,0035 ^{στ)}	

A) Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας Eylea 2 mg στις εβδομάδες Q4 μείον την τιμή της ομάδας ελέγχου λείζερ

B) Διαφορά και 95% (CI) υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Mantel-Haenszel προσαρμοσμένη για περιοχή (Αμερική έναντι Ιαπωνίας) και κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)

Γ) LS: μέση διαφορά και 95% CI βάση του μοντέλου ANCOVA με την ομάδα θεραπείας, κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$) και περιοχή (Νότια Αμερική έναντι Ιαπωνίας) ως σταθερές επιδράσεις και αρχική τιμή BCVA ως συμμεταβλητή.

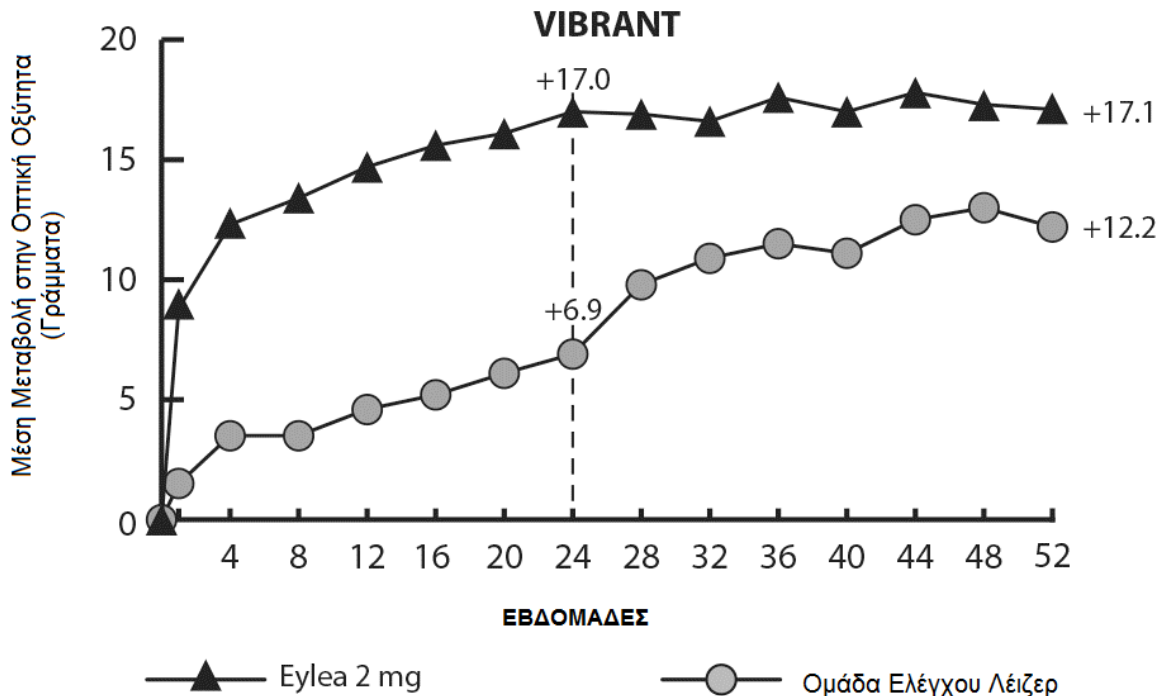
BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

A) Από την εβδομάδα 24 η θεραπεία με την ομάδα θεραπείας Eylea παρατάθηκε για όλους τους ασθενείς από 4 εβδομάδες σε 8 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 48.

E) Κατά την έναρξη της εβδομάδας 24 οι ασθενείς στην ομάδα Λείζερ μπορούσαν να λάβουν θεραπεία διάσωσης με Eylea εάν υπήρχε τουλάχιστον ένα προκαθορισμένο κριτήριο επιλογής. Από το σύνολο, 67 ασθενείς σε αυτή την ομάδα έλαβαν θεραπεία διάσωσης με Eylea. Το σταθερό δοσολογικό σχήμα διάσωσης με Eylea ήταν 3 φορές Eylea 2 mg κάθε 4 εβδομάδες ακολουθούμενο από ενέσεις κάθε 8 εβδομάδες.

στ) Ονομαστική τιμή=p

Σχήμα 3: Μέση μεταβολή στο BCVA όπως μετρήθηκε από ETDRS Βαθμολογία Γραμμάτων κατά την εβδομάδα 52 στη μελέτη VIBRANT



Ο αριθμός των ασθενών με καλή αιμάτωση, κατά την έναρξη της μελέτης, που ξεκίνησαν αγωγή με Eylea ή φωτοπηξία λέιζερ ήταν 60% και 68% αντίστοιχα. Κατά την εβδομάδα 24 αυτές οι αναλογίες ήταν 80% και 67% αντίστοιχα. Στην ομάδα με το Eylea η αναλογία των ασθενών με αιμάτωση διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 52. Στην ομάδα λέιζερ, όπου οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια να λάβουν θεραπεία διάσωσης με Eylea από την εβδομάδα 24, η αναλογία των ασθενών με αιμάτωση αυξήθηκε στο 78% κατά την εβδομάδα 52.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Eylea αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ενεργά ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με DME (VIVID^{DME} and VISTA^{DME}). Ένα σύνολο 862 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα οι 576 τυχαιοποιήθηκαν με το Eylea.

Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 23 έως 87 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 63 ετών. Στις DME μελέτες, περίπου το 47% (268/576) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με το Eylea ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 9% (52/576) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η πλειονότητα των ασθενών και στις δυο μελέτες είχαν Διαβήτη τύπου II.

Και στις δυο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 σε 1 από 3 δοσολογικά σχήματα:

- 1) Eylea 2 mg, χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες μετά από 5 αρχικές μηνιαίες δόσεις (Eylea 2Q8),
- 2) Eylea 2 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (Eylea 2Q4) και
- 3) Φωτοπηξία με λέιζερ της ωχράς κηλίδας (ενεργή ομάδα ελέγχου).

Ξεκινώντας από την εβδομάδα 24, οι ασθενείς που πληρούσαν έναν προκαθορισμένο ουδό απώλειας της όρασης ήταν επιλέξιμοι να λάβουν πρόσθετη θεραπεία: οι ασθενείς στην ομάδα του Eylea μπορούσαν να λάβουν λέιζερ και οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου μπορούσαν να λάβουν Eylea.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή κατά την εβδομάδα 52 της καλύτερα διορθούμενης όρασης (BCVA) από την αρχική τιμή και οι δύο ομάδες του Eylea 2Q8 και Eylea 2Q4 αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές και ήταν ανώτερες ως προς την ομάδα ελέγχου. Αυτό το όφελος διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 100.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση των μελετών VIVID^{DME} και VISTA^{DME} παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και στο Σχήμα 4 παρακάτω.

Πίνακας 5: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 100 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF) στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 εβδομάδες			100 εβδομάδες			52 εβδομάδες			100 εβδομάδες		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία (λείζερ) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία (λείζερ) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία (λείζερ) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία (λείζερ) (N = 154)
Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τον πίνακα αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^E από την αρχική τιμή	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{B,G,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3 - 11,8)	9,3 (6,5 - 12,0)		8,2 (5,2 - 11,3)	10,7 (7,6 - 13,8)		10,45 (7,7 - 13,2)	12,19 (9,4 - 15,0)		10,1 (7,0 - 13,3)	10,6 (7,1 - 14,2)	
Αναλογία των ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Σταθμισμένη διαφορά ^{A,G,E} (97,5% CI)	24% (13,5 - 34,9)	23% (12,6 - 33,9)		19,0% (8,0 - 29,9)	26,1% (14,8 - 37,5)		23% (13,5 - 33,1)	34% (24,1 - 44,4)		20,1% (9,6 - 30,6)	25,8% (15,1 - 36,6)	

^A Μετά την έναρξη της θεραπείας με 5 μηνιαίες ενέσεις

^B Ο μέσος LS και το CI με βάση ένα μοντέλο ANCOVA με τη μέτρηση αρχικής τιμής BCVA ως συμμεταβλητή και παράγοντα για την ομάδα θεραπείας. Επιπροσθέτως, η περιοχή (Ευρώπη/Αυστραλία έναντι Ιαπωνίας) συμπεριλήφθηκε ως παράγοντας για την VIVID^{DME}, και το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) και/ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) ως παράγοντας για την VISTA^{DME}.

^Γ Η διαφορά είναι η ομάδα του Eylea μείον την ομάδα υπάρχουσας ενεργού θεραπείας (λείζερ)

^Δ Η διαφορά με το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) και το στατιστικό έλεγχο υπολογίζεται με χρήση ενός σχήματος στάθμισης κατά Mantel-Haenszel προσαρμοσμένο κατά περιοχή (Ευρώπη/Αυστραλία έναντι Ιαπωνίας) για την VIVID^{DME} και ιατρικό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) για την VISTA^{DME}

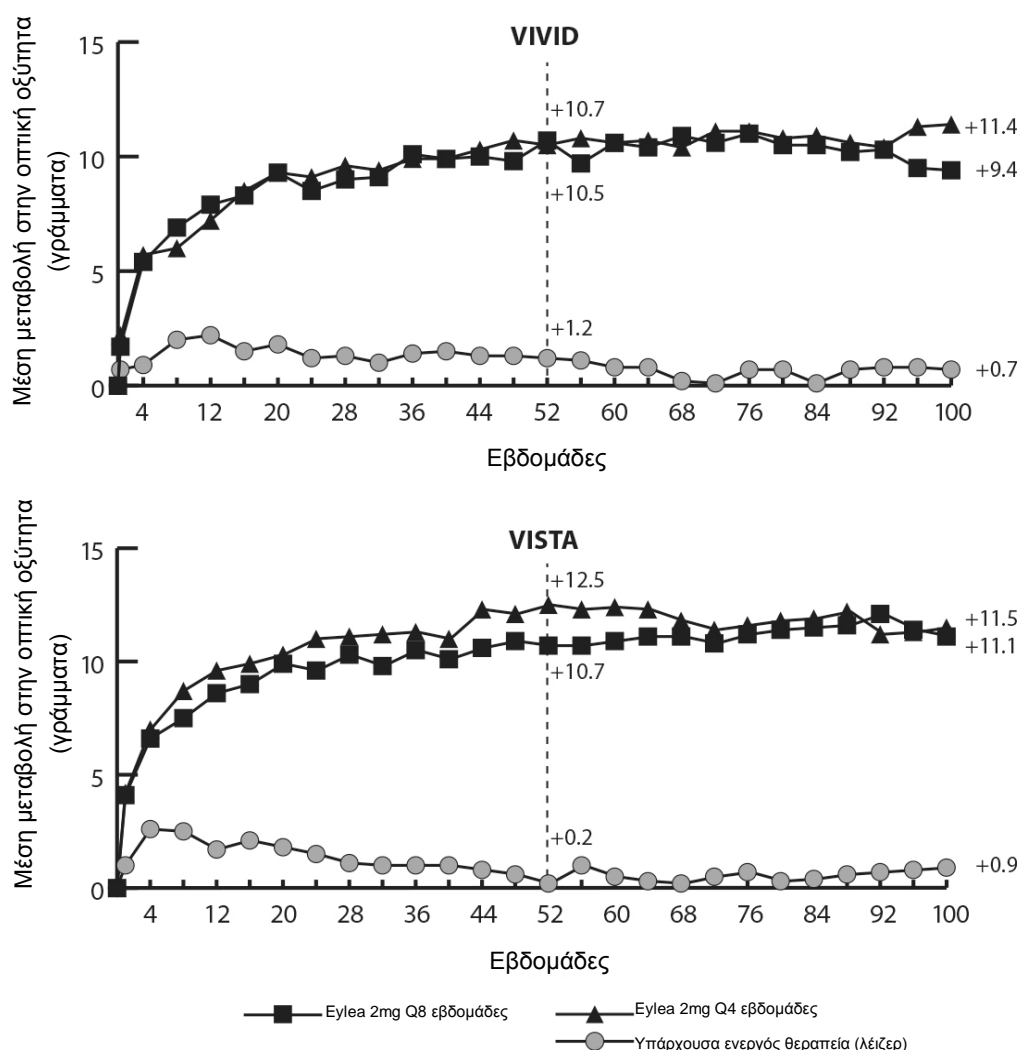
^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)

LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω ANCOVA

CI: Confidence interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)

Σχήμα 4: Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τον πίνακα αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή μέχρι την εβδομάδα 100 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}



Οι επιδράσεις της θεραπείας στις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, προηγούμενη αντι-VEGF θεραπεία) σε κάθε μελέτη και στη συνδυασμένη ανάλυση ήταν γενικά σύμφωνες με τα αποτελέσματα στους συνολικούς πληθυσμούς.

Στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, 36 (9%) και 197 (43%) ασθενείς έλαβαν προηγούμενη αντι-VEGF θεραπεία, αντίστοιχα, με 3-μηνη ή μεγαλύτερη περίοδο έκπλυσης (washout). Οι επιδράσεις της θεραπείας στην υποομάδα των ασθενών οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα του VEGF ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα VEGF.

Ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νόσο ήταν επιλέξιμοι για να λάβουν αντι-VEGF θεραπεία στον άλλο οφθαλμό τους εάν αυτό κρινόταν αναγκαίο από τον ιατρό. Στη μελέτη VISTA^{DME}, 217 (70,7%) ασθενείς του Eylea έλαβαν αμφοτερόπλευρες ενέσεις Eylea μέχρι την εβδομάδα 100, ενώ στη μελέτη VIVID^{DME}, 97 (35,8%) ασθενείς του Eylea έλαβαν διαφορετική αντι-VEGF θεραπεία στον άλλο οφθαλμό τους.

Μια ανεξάρτητη συγκριτική μελέτη (DRCR.net Protocol T) έκανε χρήση ενός δοσολογικού σχήματος με βάση αυστηρά κριτήρια επανάληψης θεραπείας καθοριζόμενα από τα αποτελέσματα της εξέτασης OCT και την όραση. Στην ομάδα θεραπείας με αφλιβερσέπτη (n=224) την εβδομάδα 52, αυτό το δοσολογικό σχήμα οδήγησε ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να λαμβάνουν ένα μέσο όρο 9,2 ενέσεις, που είναι παρόμοιο με τον αριθμό χορήγησης δόσεων στην ομάδα Eylea 2Q8 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, όπου συνολικά η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην ομάδα θεραπείας με αφλιβερσέπτη Protocol T ήταν συγκρίσιμη με την ομάδα του Eylea 2Q8 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}. Στην ομάδα Protocol T παρατηρήθηκε ένας μέσος όρος κέρδους βελτίωσης 13,3 γραμμμάτων με ένα 42% των ασθενών να έχουν κέρδος τουλάχιστον 15 γράμματα στην όρασή τους από την αρχική τιμή. Τα οφθαλμικά και συστηματικά προφίλ ασφαλείας (συμπεριλαμβανομένων των ATEs) ήταν παρόμοια με εκείνα στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε Ασιάτες ασθενείς με μυωπική CNV.

Ένα σύνολο 121 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα (90 με το Eylea). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 27 έως 83 ετών με μέση τιμή τα 58 έτη. Στη μελέτη της μυωπικής CNV, περίπου το 36% (33/91) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 10% (9/91) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1 για να λάβουν είτε 2 mg Eylea ενδοϋαλοειδικά ή ενέσεις εικονικού φαρμάκου χορηγούμενες μία φορά κατά την έναρξη της μελέτης με πρόσθετες ενέσεις χορηγούμενες μηνιαίως σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου μέχρι την εβδομάδα 24, όταν αξιολογήθηκε το κύριο καταληκτικό σημείο. Κατά την εβδομάδα 24, οι ασθενείς οι οποίοι είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για να λάβουν την πρώτη δόση του Eylea. Ακολούθως, οι ασθενείς και στις δύο ομάδες συνέχισαν να είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για πρόσθετες ενέσεις σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου.

Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Eylea για το κύριο καταληκτικό σημείο (μεταβολή στην BCVA) και το επιβεβαιωτικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (αναλογία των ασθενών που κέρδισαν 15 γράμματα στην BCVA) κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Οι διαφορές και για τα δύο καταληκτικά σημεία διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 48.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση της μελέτης MYRROR παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και στο Σχήμα 5 παρακάτω.

Πίνακας 6: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24 (κύρια ανάλυση) και κατά την εβδομάδα 48 στη μελέτη MYRROR (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF^{A)})

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	MYRROR			
	24 Εβδομάδες		48 Εβδομάδες	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο/ Eylea 2 mg (N = 31)
Μέση μεταβολή στην BCVA ^{B)} όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο ^{Γ,Δ,Ε)}	14,1		9,5	

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	MYRROR			
	24 Εβδομάδες		48 Εβδομάδες	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο/ Eylea 2 mg (N = 31)
(95% CI)	(10,8 - 17,4)		(5,4 - 13,7)	
Αναλογία των ασθενών με > 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Σταθμισμένη διαφορά ^{ΣΤ,Δ)} (95% CI)	29,2% (14,4 - 44,0)		21,0% (1,9 - 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρόωμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)

SD: Standard Deviation (Τυπική απόκλιση)

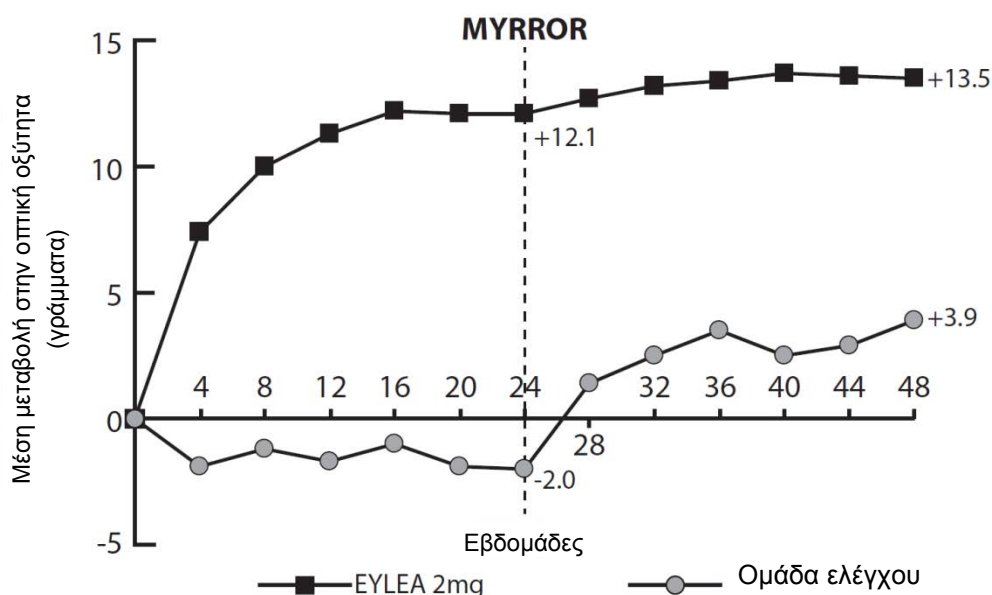
Γ) Μέσος LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω μοντέλου ANCOVA

Δ) CI: Confidence Interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)

Ε) MLS μέση διαφορά και 95% CI βάσει ενός μοντέλου ANCOVA με την ομάδα θεραπείας και τη χώρα (ονομασίες χώρας) ως σταθερές επιδράσεις, και την αρχική τιμή BCVA ως συμμεταβλητή.

ΣΤ) Η διαφορά και η τιμή 95% CI υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) προσαρμοσμένη για τη χώρα (ονομασίες χώρας)

Σχήμα 5: Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 48 στην οπτική οξύτητα κατά ομάδα θεραπείας για τη μελέτη MYRROR (Πλήρης ανάλυση δεδομένων, LOCF)



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Eylea σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στους

πληθυσμούς υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπικής CNV (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Eylea χορηγείται απευθείας στο υαλοειδές σώμα για να ασκήσει τις τοπικές δράσεις του στον οφθαλμό.

Απορρόφηση / κατανομή

Η αφλιβερσέπτη απορροφάται αργά από τον οφθαλμό στη συστηματική κυκλοφορία μετά την ενδοϋαλώδη χορήγηση και παρατηρείται στη συστηματική κυκλοφορία κυρίως ως ένα ανενεργό, σταθερό σύμπλοκο με τον VEGF. Εντούτοις, μόνο η «ελεύθερη αφλιβερσέπτη» είναι ικανή να δεσμεύσει τον ενδογενή VEGF.

Σε μια φαρμακοκινητική υπομελέτη σε 6 ασθενείς με νεοαγγειακή, υγρού τύπου AMD με συχνή δειγματοληψία, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερσέπτης (συστηματική C_{max}) ήταν χαμηλές, με μέση τιμή περίπου 0,02 μικρογραμμάρια/ml (εύρος 0 έως 0,054) εντός 1 έως 3 ημερών μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση 2 mg, και ήταν μη ανιχνεύσιμες δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Η αφλιβερσέπτη δε συσσωρεύεται στο πλάσμα με την ενδοϋαλοειδική χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερσέπτης είναι περίπου 50 έως 500 φορές κάτω από τη συγκέντρωση αφλιβερσέπτης που απαιτείται για την αναστολή της βιολογικής δραστηριότητας του συστηματικού VEGF κατά 50% σε μοντέλα σε ζώα, στα οποία παρατηρήθηκαν μεταβολές της αρτηριακής πίεσης αφότου τα κυκλοφορούντα επίπεδα της ελεύθερης αφλιβερσέπτης έφθασαν περίπου τα 10 μικρογραμμάρια/ml, και επέστρεψε στην αρχική τιμή όταν τα επίπεδα έπεσαν κάτω από περίπου 1 μικρογραμμάριο/ml. Εκτιμάται ότι μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση 2 mg στους ασθενείς, η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερσέπτης είναι άνω από 100 φορές χαμηλότερη από τη συγκέντρωση της αφλιβερσέπτης που απαιτείται για τη δέσμευση του συστηματικού VEGF κατά το ήμισυ της μέγιστης τιμής (2,91 μικρογραμμάρια/ml) σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές. Συνεπώς, συστηματικές φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, είναι απίθανες.

Φαρμακοκινητικές υπομελέτες σε ασθενείς με CRVO, BRVO, DME ή μυωπική CNV με μέση C_{max} της ελεύθερης αφλιβερσέπτης στο πλάσμα ήταν παρόμοια με τις τιμές σε εύρος: 0,03 έως 0,05 μικρογραμμάρια/ml και οι ατομικές τιμές δεν ξεπέρασαν τα 0,14 μικρογραμμάρια/ml. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης αφλιβερσέπτης στο πλάσμα καθόρισαν τις τιμές χαμηλότερα ή κοντά στο κατώτερο επίπεδο κάτω από τα όρια ανίχνευσης γενικά εντός μίας εβδομάδας. Μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν πριν από την επόμενη χορήγηση μετά από 4 εβδομάδες σε όλους τους ασθενείς.

Αποβολή

Δεδομένου του ότι το Eylea είναι ένας θεραπευτικός παράγοντας με βάση πρωτεΐνη, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες μεταβολισμού.

Η ελεύθερη αφλιβερσέπτη δεσμεύει τον VEGF για να σχηματίσει ένα σταθερό, αδρανές σύμπλοκο. Όπως και με άλλες μεγάλες πρωτεΐνες, είναι αναμενόμενο ότι η κάθαρση τόσο της ελεύθερης όσο και της δεσμευμένης αφλιβερσέπτης γίνεται μέσω πρωτεολυτικού καταβολισμού.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με το Eylea.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση των ασθενών στη μελέτη VIEW2, από τους οποίους το 40% είχε νεφρική δυσλειτουργία (24% ήπια, 15% μέτρια και 1% σοβαρή), δεν αποκάλυψε διαφορές όσον αφορά τις συγκεντρώσεις πλάσματος του δραστικού φαρμάκου μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση κάθε 4 ή 8 εβδομάδες.

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με CRVO στη μελέτη GALILEO, σε ασθενείς με DME στη μελέτη VIVID^{DME}, και σε ασθενείς με μυωπική CNV στη μελέτη MYRROR.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μη κλινικές μελέτες σχετικά με την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, διαπιστώθηκαν μόνο σε συστηματική έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν σημαντικά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση στην προοριζόμενη κλινική δόση, υποδηλώνοντας μικρή συσχέτιση με την κλινική χρήση.

Παρατηρήθηκαν διαβρώσεις και εξελκώσεις του αναπνευστικού επιθηλίου στις ρινικές κόγχες σε πιθήκους στους οποίους έγινε ενδοϋαλοειδική χορήγηση αφλιβερσέπτης, με συστηματική έκθεση πάνω από τη μέγιστη έκθεση του ανθρώπου. Η συστηματική έκθεση με βάση την C_{max} και AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη ήταν περίπου 200 και 700 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση 2 mg. Στο ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) των 0,5 mg/οφθαλμό στους πιθήκους, η συστηματική έκθεση ήταν 42 και 56 φορές υψηλότερη με βάση την C_{max} και AUC, αντίστοιχα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο δράση της αφλιβερσέπτης.

Μια επίδραση της αφλιβερσέπτης στην ενδομήτρια ανάπτυξη καταδείχθηκε σε μελέτες της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε έγκυα κουνέλια με ενδοφλέβια (3 έως 60 mg/kg) καθώς και υποδόρια (0,1 έως 1 mg/kg) χορήγηση. Το επίπεδο NOAEL της μητέρας ήταν στη δόση των 3 mg/kg ή 1 mg/kg, αντίστοιχα. NOAEL για την επίδραση στην ανάπτυξη δεν αναγνωρίστηκε. Στη δόση του 0,1 mg/kg, η συστηματική έκθεση με βάση την C_{max} και τη σωρευτική AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη ήταν περίπου 17 και 10 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση των 2 mg.

Οι επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα αξιολογήθηκαν ως μέρος μιας 6μηνιαίας μελέτης σε πιθήκους με ενδοφλέβια χορήγηση αφλιβερσέπτης σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 3 έως 30 mg/kg. Παρατηρήθηκε απουσία ή ακανόνιστη εμμηνορρυσία με μεταβολές στα επίπεδα των θηλυκών ορμονών αναπαραγωγής και μεταβολές στη μορφολογία και κινητικότητα του σπέρματος, σε όλα τα επίπεδα δόσης. Με βάση την C_{max} και AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη που παρατηρήθηκαν στην ενδοφλέβια δόση των 3 mg/kg, η συστηματική έκθεση ήταν περίπου 4.900 και 1.500 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από την έκθεση που παρατηρήθηκε στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση 2 mg. Όλες οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 20

Δισόξινο φωσφορικό νάτριο, μονοϋδρικό (για ρύθμιση του pH)

Όξινο φωσφορικό δινάτριο, επταϋδρικό (για ρύθμιση του pH)

Χλωριούχο νάτριο

Σακχαρόζη

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στην κυψέλη της και στο εξωτερικό κουτί της για να προστατεύεται από το φως.

Πριν από τη χρήση, η κλειστή κυψέλη του Eylea μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25° C) μέχρι 24 ώρες. Μετά το άνοιγμα της κυψέλης, προχωρήστε στην ένεση υπό άσηπτες συνθήκες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

90 μικρολίτρα διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) επισημασμένη με μαύρη γραμμή δοσολογίας, με πώμα εισχώρησης με έμβολο (ελαστομερές ελαστικό) και προσαρμογέα αφαλείας Luer-lock με πώμα άκρου (ελαστομερές ελαστικό). Μέγεθος συσκευασίας του 1 τεμαχίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση μόνο σε έναν οφθαλμό.

Μην ανοίγετε την αποστειρωμένη προγεμισμένη κυψέλη εκτός της καθαρής αίθουσας χορήγησης.

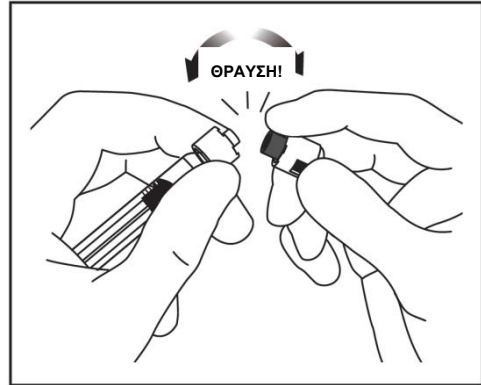
Δεδομένου ότι η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει περισσότερο όγκο (90 μικρολίτρα) από τη συνιστώμενη δόση (50 μικρολίτρα), ένα μέρος του όγκου που περιέχεται στη σύριγγα θα πρέπει να απορριφθεί πριν από τη χορήγηση.

Το διάλυμα θα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη και/ή αποχρωματισμό ή για κάθε μεταβολή της φυσικής εμφάνισης πριν από τη χρήση. Σε περίπτωση που παρατηρείται κάτι από τα παραπάνω, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

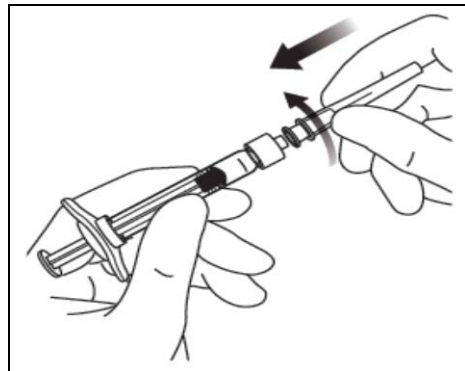
Για την ενδοϋαλοειδική ένεση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί βελόνα ένεσης 30 G x ½ inch.

Οδηγίες χρήσης της προγεμισμένης σύριγγας:

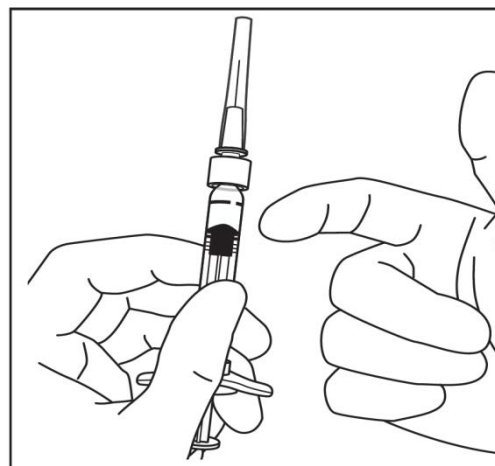
1. Όταν είστε έτοιμοι να χορηγήσετε το Eylea, ανοίξτε το κουτί και βγάλτε την αποστειρωμένη συσκευασία τύπου κυψέλης. Ξεκολλήστε προσεκτικά τη συσκευασία τύπου κυψέλης για να την ανοίξετε, διασφαλίζοντας τη στείριότητα των περιεχομένων της. Φυλάξτε τη σύριγγα στον αποστειρωμένο δίσκο μέχρι να είστε έτοιμοι για τη συναρμολόγηση.
2. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, βγάλτε τη σύριγγα από την αποστειρωμένη συσκευασία τύπου κυψέλης.
3. Για να αφαιρέσετε το πώμα της σύριγγας, κρατήστε τη σύριγγα με το ένα χέρι ενώ χρησιμοποιείτε το άλλο χέρι για να κρατήσετε το πώμα της σύριγγας με τον αντίχειρα και το δείκτη. Παρακαλούμε προσέξτε: Πρέπει να αποσπάσετε (μην περιστρέψετε ή συστρέψετε) το πώμα της σύριγγας.



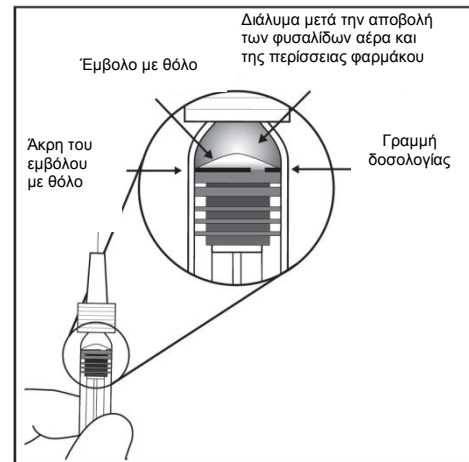
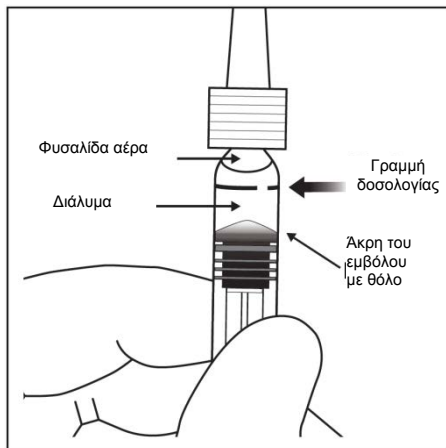
4. Για να μην επηρεαστεί αρνητικά η στείριότητα του προϊόντος, μην τραβήξετε το έμβολο προς τα πίσω.
5. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, περιστρέψτε σταθερά τη βελόνα ένεσης επάνω στο άκρο Luer-lock της σύριγγας.



6. Κρατώντας τη σύριγγα με τη βελόνα να κοιτάζει προς τα πάνω, ελέγξτε τη σύριγγα για φυσαλίδες. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες, κτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάκτυλό σας μέχρι όλες οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος.



7. Ξεαλείψτε όλες τις φυσαλίδες και αποβάλλετε την περίσσεια του φαρμακευτικού προϊόντος, πιέζοντας αργά το έμβολο για ευθυγραμμίζοντας την κυλινδρική βάση του θολωτού άκρου του εμβόλου με τη μαύρη γραμμή δοσολογίας στη σύριγγα (ποσότητα που ισοδυναμεί με 50 μικρολίτρα).



8. Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από μια προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης ή επακόλουθης φλεγμονής.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/797/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Ιουλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eylea 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα χιλιοστόλιτρο ενέσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg αφλιβερσέπτης*.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 μικρολίτρα, που ισοδυναμούν με 4 mg αφλιβερσέπτης. Αυτό παρέχει ωφέλιμη ποσότητα για τη χορήγηση εφάπαξ δόσης των 50 μικρολίτρων που περιέχουν 2 mg αφλιβερσέπτης.

*Πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τμήματα των εξωκυτταρικών περιοχών των υποδοχέων 1 και 2 του ανθρώπινου VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας) συντετηγμένα στο τμήμα Fc του ανθρώπινου IgG1 και παρασκευάζεται σε K1 κύτταρα ωοθηκών κινέζικων κρικητών (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο, ισο-ωσμωτικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Eylea ενδείκνυται για ενήλικους, για τη θεραπεία

- της νεοαγγειακής (υγρού τύπου) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (AMD) (βλ. παράγραφο 5.1),
- της διαταραχής της όρασης λόγω δευτεροπαθούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κλαδικής RVO ή κεντρικής RVO) (βλέπε παράγραφο 5.1).
- της διαταραχής της όρασης λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME) (βλ. παράγραφο 5.1),
- της διαταραχής της όρασης λόγω μυωπικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης (μυωπική CNV) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Eylea προορίζεται για ενδοϋαλοειδική ένεση μόνο.

Το Eylea πρέπει να χορηγείται μόνο από εξειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διεξαγωγή ενδοϋαλοειδικών ενέσεων.

Δοσολογία

Υγρού τύπου AMD

Η συνιστώμενη δόση για το Eylea είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 50 μικρολίτρα.

Η θεραπεία με το Eylea ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικές δόσεις Στη συνέχεια το μεσοδιάστημα της θεραπείας επεκτείνεται σε δύο μήνες.

Με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού για την οπτική οξύτητα και / ή τα ανατομικά αποτελέσματα, το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να διατηρηθεί στους δύο μήνες ή να επεκταθεί περισσότερο, χρησιμοποιώντας ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης κατά το οποίο τα μεσοδιαστήματα των ενέσεων αυξάνονται σε 2- ή 4- εβδομαδιαίες προσαυξήσεις ώστε να διατηρηθεί σταθερή η οπτική οξύτητα και / ή τα ανατομικά αποτελέσματα. Εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα επιδεινωθούν, τα μεσοδιαστήματα θεραπείας θα πρέπει να μειωθούν αντιστοίχως στο ελάχιστο των δύο μηνών κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της θεραπείας.

Δεν υπάρχει κάποια απαίτηση για παρακολούθηση ανάμεσα στις ενέσεις. Με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού το πρόγραμμα επισκέψεων παρακολούθησης μπορεί να είναι πιο συχνό από τις επισκέψεις των ενέσεων.

Δεν έχει μελετηθεί μεσοδιάστημα της θεραπείας μεγαλύτερο από τέσσερις μήνες ανάμεσα στις ενέσεις (δείτε Παράγραφο 5.1).

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO (κλαδική RVO ή κεντρική RVO)

Η συνιστώμενη δόση για το Eylea είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 50 μικρολίτρα. Μετά την αρχική ένεση, η θεραπεία δίνεται ανά μήνα. Το διάστημα ανάμεσα σε δυο δόσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερο από ένα μήνα.

Εάν η οπτική οξύτητα και τα ανατομικά αποτελέσματα δείχνουν ότι ο ασθενής δεν επωφελείται από τη θεραπεία, το Eylea θα πρέπει να διακόπτεται.

Η μηνιαία θεραπεία συνεχίζει μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη οπτική οξύτητα και / ή να μην υπάρχουν σημεία ενεργού δραστηριότητας της νόσου. Μπορεί να χρειαστούν τρεις ή περισσότερο διαδοχικές μηνιαίες ενέσεις.

Η θεραπεία μπορεί ακολούθως να συνεχίζεται με ένα δοσολογικό σχήμα «θεραπείας και παράτασης» με βαθμιαία αύξηση των διαστημάτων θεραπείας ώστε να διατηρηθούν σταθερές οι οπτικές και/ ή οι ανατομικές παράμετροι, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να συνοψίζουν τη διάρκεια αυτών των διαστημάτων. Αν οι οπτικές και/ ή ανατομικές παράμετροι επιδεινωθούν, το μεσοδιαστήμα της θεραπείας θα πρέπει να μειωθεί αναλόγως.

Η παρακολούθηση και το πρόγραμμα θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται από το θεράποντα ιατρό βάσει της ατομικής ανταπόκρισης του ασθενούς.

Η παρακολούθηση της πορείας της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει κλινική εξέταση, κλινικό εργαστηριακό ή απεικονιστικό έλεγχο (π.χ. οπτική τομογραφία συνοχής ή φλουοροαγγειογραφία)

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Η συνιστώμενη δόση για το Eylea είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 50 μικρολίτρα.

Η θεραπεία με το Eylea ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα, για πέντε διαδοχικές δόσεις, και στη συνέχεια μία ένεση κάθε δύο μήνες. Δεν απαιτείται παρακολούθηση του ασθενούς μεταξύ των ενέσεων.

Μετά τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας με το Eylea, και βάση της οπτικής οξύτητας και / ή των ανατομικών αποτελεσμάτων, το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να επεκταθεί, όπως με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης κατά το οποίο τα μεσοδιαστήματα των θεραπειών αυξάνονται σταδιακά ώστε να διατηρηθεί σταθερή η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα. Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να ορίζουν τη διάρκεια αυτών των μεσοδιαστημάτων. Εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα επιδεινωθούν, τα μεσοδιαστήματα θεραπείας θα πρέπει να μειωθούν αντιστοίχως. Το πρόγραμμα παρακολούθησης θα πρέπει επομένως να καθορίζεται από τον θεράποντα γιατρό και πιθανώς να είναι συχνότερο από τις προγραμματισμένες ενέσεις.

Εάν τα οπτικά και ανατομικά αποτελέσματα δείχνουν ότι ο ασθενής δεν ωφελείται από τη συνεχιζόμενη θεραπεία, το Eylea θα πρέπει να διακοπεί.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η συνιστώμενη δόση για το Eylea είναι μια εφάπαξ ενδοϋαλοειδική ένεση 2 mg αφλιβερσέπτης, που αντιστοιχεί με 50 μικρολίτρα.

Πρόσθετες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η νόσος επιμένει. Οι υποτροπές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως νέες εκδηλώσεις της νόσου.

Το πρόγραμμα παρακολούθησης θα πρέπει να καθορίζεται από τον θεράποντα γιατρό.

Το διάστημα ανάμεσα σε δυο δόσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερο από ένα μήνα.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία με το Eylea.

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ανάγκη για προσαρμογή της δόσης με το Eylea σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτούνται ειδικές ρυθμίσεις. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών με DME.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Eylea στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV.

Τρόπος χορήγησης

Οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική και τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, από εξειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διεξαγωγή ενδοϋαλοειδικών ενέσεων. Γενικά, πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής αναισθησία και ασηψία, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης τοπικού μικροβιοκτόνου ευρέος φάσματος (π.χ. ιωδιούχος ποβιδόνη εφαρμοζόμενη στο περιοφθαλμικό δέρμα, το βλέφαρο και την οφθαλμική επιφάνεια).

Συνιστώνται απολύμανση των χεριών, με τη διαδικασία προετοιμασίας χειρουργείου, αποστειρωμένα γάντια, αποστειρωμένο πεδίο και αποστειρωμένος βλεφαροδιαστολέας (ή ισοδύναμο).

Η βελόνα της ένεσης πρέπει να εισάγεται 3,5 – 4 mm πίσω από το σκληροκερατοειδές όριο μέσα στην υαλοειδική κοιλότητα, αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του βολβού. Στη συνέχεια χορηγείται ο ενέσιμος όγκος των 0,05 ml. Διαφορετικό σημείο του σκληρού θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις επακόλουθες ενέσεις.

Αμέσως μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η κατάλληλη παρακολούθηση μπορεί να περιλαμβάνει έλεγχο της αιμάτωσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου ή τονομέτρηση. Εάν απαιτείται, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος αποστειρωμένος εξοπλισμός για παρακέντηση.

Μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση, στους ασθενείς πρέπει να δοθούν οδηγίες για την αναφορά τυχόν συμπτωμάτων που μπορεί να υποδηλώνουν ενδοφθαλμίτιδα (π.χ. πόνος του οφθαλμού, ερυθρότητα του οφθαλμού, φωτοφοβία, θολή όραση) χωρίς καθυστέρηση.

Κάθε φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός οφθαλμού μόνο. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από ένα φιαλίδιο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης ή επακόλουθης φλεγμονής.

Το φιαλίδιο περιέχει περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση των 2mg αφλιβερσέπτης. Ο εξαγωγίσιμος όγκος από το φιαλίδιο (100 μικρόλιτρα) δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί όλος. Ο επιπλέον όγκος θα πρέπει να απορρίπτεται πριν την ένεση.

Η ένεση όλου του όγκου του φιαλιδίου θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερδοσολογία. Για να απομακρύνονται οι φυσαλίδες αέρα μαζί με την περίσσεια του φαρμακευτικού προϊόντος, αργά πιέζουμε το έμβολο έτσι ώστε η κυλινδρική βάση του άκρου του θόλου του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη γραμμή δοσολογίας στη σύριγγα (ισοδυναμεί με 50 μικρολίτρα, δηλ. 2 mg αφλιβερσέπτης).

Μετά την ένεση, κάθε αγρησιμοποιήτο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται.

Για το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία αφλιβερσέπτη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργή ή ενδεχόμενη οφθαλμική ή περιοφθαλμική λοίμωξη.

Ενεργή σοβαρή ενδοφθάλμια φλεγμονή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ενδοϋαλοειδικές ενέσεις – σχετιζόμενες αντιδράσεις

Οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με Eylea, έχουν συσχετιστεί με ενδοφθαλμίτιδα, ενδοφθάλμια φλεγμονή, ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του αμφιβληστροειδούς και ιατρογενή τραυματικό καταρράκτη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη χορήγηση του Eylea, πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα κατάλληλες άσηπτες τεχνικές ένεσης. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά την ένεση προκειμένου να είναι δυνατή η έγκαιρη θεραπεία σε περίπτωση εμφάνισης λοίμωξης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν οδηγίες για την αναφορά χωρίς καθυστέρηση, τυχόν συμπτωμάτων που μπορεί να υποδηλώνουν ενδοφθαλμίτιδα και αυτά θα πρέπει να αντιμετωπιστούν κατάλληλα.

Αυξήσεις στην ενδοφθάλμια πίεση έχουν παρατηρηθεί εντός 60 λεπτών από την ενδοϋαλοειδική ένεση, συμπεριλαμβανομένων και των ενέσεων με το Eylea (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται ειδική προφύλαξη σε ασθενείς με γλαύκωμα που δεν ελέγχεται επαρκώς (μην ενέσετε το Eylea ενώ η ενδοφθάλμια πίεση είναι ≥ 30 mmHg). Σε όλες τις περιπτώσεις, και η ενδοφθάλμια πίεση και η αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου πρέπει επομένως να παρακολουθούνται και να ελέγχονται κατάλληλα.

Ανοσογονικότητα

Καθώς το aflibercept είναι μια θεραπευτική πρωτεΐνη, υπάρχει η πιθανότητα ανοσογονικότητας με το Eylea (δείτε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν τυχόν σημεία ή συμπτώματα ενδοφθάλμιας φλεγμονής, π.χ. πόνο, φωτοφοβία, ή ερυθρότητα, τα οποία μπορεί να αποτελούν κλινικά σημεία που αποδίδονται σε υπερευαισθησία.

Συστηματικές επιδράσεις

Μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση με αναστολείς VEGF, έχουν αναφερθεί συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν μη οφθαλμικές αιμορραγίες και αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα και υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος αυτές οι ενέργειες να συνδέονται με την αναστολή των VEGF. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια στη θεραπεία ασθενών με CRVO, BRVO, DME ή μυωπική CNV με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων ή εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός των προηγούμενων 6 μηνών. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Άλλα

Όπως και με άλλες ενδοϋαλοειδικές αντι-VEGF θεραπείες για AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV, ισχύουν επίσης τα ακόλουθα:

- Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το Eylea και στους δύο οφθαλμούς ταυτόχρονα δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν διεξάγεται αμφοτερόπλευρη θεραπεία την ίδια χρονική περίοδο αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης, που πιθανώς να αυξήσει τον κίνδυνο για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Η ταυτόχρονη χρήση άλλου-ων αντι-VEGF παραγόντων (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση Eylea με άλλα αντι-VEGF σκευάσματα (συστηματικά ή οφθαλμικά).
- Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη ρήξης του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς μετά από αντι-VEGF θεραπεία για υγρού τύπου AMD, συμπεριλαμβάνουν μεγάλη ή/και υψηλή αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Κατά την έναρξη της θεραπείας με το Eylea, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου για ρήξεις του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς.
- Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπές της ωχράς κηλίδας σταδίου 3 ή 4.
- Στην περίπτωση ρωγμής του αμφιβληστροειδούς, η δόση θα πρέπει να ανασταλεί και η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει εκ νέου πριν η ρωγμή αποκατασταθεί επαρκώς.
- Η δόση θα πρέπει να ανασταλεί και η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει νωρίτερα από την επόμενη προγραμματισμένη θεραπεία σε καταστάσεις όπως:
 - μείωση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BVCA) κατά ≥ 30 γράμματα σε σύγκριση με την τελευταία αξιολόγηση της οπτικής οξύτητας.
 - υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία που εμπλέκει το κεντρικό βοθρίο, ή εάν το μέγεθος της αιμορραγίας είναι $\geq 50\%$ της συνολικής περιοχής της βλάβης.

- η δόση θα πρέπει να ανασταλεί για μία περίοδο 28 ημερών πριν ή μετά από προγραμματισμένη ή διενεργηθείσα ενδοφθάλμια χειρουργική επέμβαση.
- Το Eylea δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο (βλέπε παράγραφο 4.6).
- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ενδοϋαλοειδική ένεση αφλιβερσέπτης (βλέπε παράγραφο 4.6).
- Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία των ασθενών με ισχαιμικού τύπου CVRO και BRVO. Η θεραπεία δε συνιστάται σε ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικά σημεία μη αναστρέψιμης απώλειας της οπτικής λειτουργίας από ισχαιμία.

Ομάδες ασθενών με περιορισμένα δεδομένα

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ατόμων με DME λόγω διαβήτη τύπου I ή σε διαβητικούς ασθενείς με HbA1c άνω του 12% ή με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Το Eylea δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις ή σε ασθενείς με ταυτόχρονες παθήσεις των οφθαλμών όπως αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπή της ωχράς κηλίδας. Δεν υπάρχει επίσης εμπειρία στη θεραπεία με Eylea σε διαβητικούς ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτή η έλλειψη δεδομένων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον γιατρό κατά τη θεραπεία τέτοιων ασθενών.

Στη μυωπική CNV δεν υπάρχει εμπειρία με το Eylea στη θεραπεία μη Ασιατών ασθενών, ασθενών οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για μυωπική CNV, και ασθενών με εξωβοθρικές βλάβες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η χρήση φωτοδυναμικής θεραπείας με verteporfin (PDT) συμπληρωματικά στη θεραπεία με Eylea δεν έχει μελετηθεί, επομένως δε μπορεί να τεκμηριωθεί το προφίλ ασφάλειας της πρακτικής αυτής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ενδοϋαλοειδική ένεση αφλιβερσέπτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αφλιβερσέπτης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει εμβρυϊκή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Παρ' ότι η συστηματική έκθεση μετά από οφθαλμική χορήγηση είναι πολύ χαμηλή, το Eylea δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το βρέφος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αφλιβερσέπτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το Eylea δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Eylea, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα με υψηλή συστηματική έκθεση καταδεικνύουν ότι η αφλιβερσέπτη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανδρική και γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Τέτοιες επιδράσεις δεν είναι αναμενόμενες μετά από οφθαλμική χορήγηση με πολύ χαμηλή συστηματική έκθεση.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ένεση με το Eylea έχει μια μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών λόγω των δυνητικά προσωρινών διαταραχών της όρασης που σχετίζονται είτε με την ένεση ή με την οφθαλμολογική εξέταση. Οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές μέχρι η λειτουργία της όρασής τους να αποκατασταθεί επαρκώς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Ένα σύνολο 3.102 ασθενών αποτέλεσε τον πληθυσμό ασφάλειας στις οκτώ μελέτες φάσης III. Μεταξύ αυτών, 2.501 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 2 mg.

Σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες στον οφθαλμό υπό μελέτη σχετιζόμενες με τη διαδικασία της ένεσης εμφανίστηκαν σε λιγότερες από 1 στις 1.900 ενδοϋαλοειδικές ενέσεις με το Eylea και περιελάμβαναν τύφλωση, ενδοφθαλμίτιδα, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, τραυματικό καταρράκτη, καταρράκτη, αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πιο συχνες παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (σε τουλάχιστον 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea) ήταν αιμορραγία του επιπεφυκότα (25%), μειωμένη οπτική οξύτητα (11%), πόνος του οφθαλμού (10%), καταρράκτης (8%), αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (8%), αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος (7%) και εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος (7%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται παρακάτω περιλαμβάνουν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις οκτώ μελέτες φάσης III στις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV με εύλογη πιθανότητα αιτιώδους σχέσης με τη διαδικασία της ένεσης ή με το φαρμακευτικό προϊόν.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στις μελέτες φάσης III (συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών φάσης III) για τις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV) ή κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία ***	
Οφθαλμικές διαταραχές	Μειωμένη οπτική οξύτητα, Αιμορραγία του επιπεφυκότα, Πόνος του οφθαλμού.	Ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς*, Αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, Εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς, Αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, Καταρράκτης, Καταρράκτης φλοιώδης, Πυρηνικός καταρράκτης, Καταρράκτης υποκάψιος, Διάβρωση του κερατοειδούς, Εκδορά του κερατοειδούς, Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, Θαμπή όραση, Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, Αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, Άλγος στο σημείο της ένεσης, Αίσθημα ξένου σώματος στους οφθαλμούς, Αυξημένη δακρύρροια, Οίδημα βλεφάρου, Αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, Στικτή κερατίτιδα, Υπεραμία του επιπεφυκότα, Υπεραμία οφθαλμού	Ενδοφθαλμίτιδα **, Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς Ρήξη αμφιβληστροειδούς Ιρίτιδα, Ραγοειδίτιδα, Ιριδοκυκλίτιδα, Θολερότητες φακού, Έλλειμμα επιθηλίου του κερατοειδούς, Ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, Μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, Ερεθισμός των βλεφάρων «πρωτεϊνική ομίχλη» πρόσθιου θαλάμου, Οίδημα του κερατοειδούς	Τύφλωση, Τραυματικός καταρράκτης, Υαλίτιδα, Υπόπυο

* Καταστάσεις γνωστές ως σχετιζόμενες με την υγρού τύπου AMD. Παρατηρήθηκαν μόνο στις μελέτες για την υγρού τύπου AMD.

** Ενδοφθαλμίτιδα με θετική καλλιέργεια και αρνητική καλλιέργεια

*** Αναφορές υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνησμού, κνίδωσης και μεμονωμένων περιπτώσεων σοβαρών αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών αντιδράσεων

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε μελέτες φάσης III για την υγρού τύπου AMD, υπήρξε μια αύξηση της επίπτωσης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα σε ασθενείς που λάμβαναν αντι-θρομβωτικούς παράγοντες. Αυτή η αυξημένη επίπτωση ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που θεραπεύονταν με ρανιμιζουμάβη και Eylea.

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ATEs) είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται δυναμικά με τη συστηματική αναστολή του VEGF. Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση αναστολέων του VEGF.

Σε κλινικές μελέτες με Eylea σε ασθενείς με AMD, DME, RVO και μυωπική CNV, έχει παρατηρηθεί μια χαμηλή συχνότητα αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Για όλες τις ενδείξεις, δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη διαφορά ανάμεσα στις ομάδες που θεραπεύτηκαν με αφλιβερσέπτη και στις αντίστοιχες ομάδες σύγκρισης.

Όπως και με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα με το Eylea.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές δοκιμές, χρησιμοποιήθηκαν δόσεις έως και 4 mg σε μηνιαία μεσοδιαστήματα και υπήρξαν μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με 8 mg.

Η υπερδοσολογία με αυξημένο όγκο ένεσης μπορεί να αυξήσει την ενδοφθάλμια πίεση. Συνεπώς, σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να παρακολουθείται η ενδοφθάλμια πίεση και, εάν κρίνεται απαραίτητο από το θεράποντα γιατρό, να ξεκινά επαρκής θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά / αντιαγγειογενετικοί παράγοντες

Κωδικός ATC: S01LA05

Η αφλιβερσέπτη είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τμήματα των εξωκυτταρικών περιοχών των υποδοχέων 1 και 2 του ανθρώπινου VEGF συντετηγμένα στο τμήμα Fc του ανθρώπινου IgG1.

Η αφλιβερσέπτη παρασκευάζεται σε K1 κύτταρα ωοθηκών κινέζικων κρικητών (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Η αφλιβερσέπτη δρα ως διαλυτός «παραπλανητικός» υποδοχέας που δεσμεύει τον VEGF-A και PlGF με υψηλότερη συγγένεια από ό,τι οι φυσικοί τους υποδοχείς και μπορεί με τον τρόπο αυτό να αναστείλει τη σύνδεση και ενεργοποίηση αυτών των συγγενών υποδοχέων VEGF.

Μηχανισμός δράσης

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας-A (VEGF-A) και ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (PlGF) είναι μέλη της οικογένειας VEGF αγγειογενετικών παραγόντων που μπορούν να δρουν ως ισχυροί μιτογόνοι, χημειοτακτικοί παράγοντες και παράγοντες αγγειακής διαπερατότητας για τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF δρα μέσω δύο υποδοχέων τυροσινικής κινάσης, VEGFR-1 και VEGFR-2, που είναι παρόντες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο PlGF συνδέεται μόνο στον VEGFR-1, ο οποίος είναι επίσης παρών στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων. Η εκτεταμένη ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων από τον VEGF-A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα παθολογική νεοαγγείωση και υπερβολική αγγειακή διαπερατότητα. Ο PlGF μπορεί να έχει συνεργική δράση με τον VEGF-A σε αυτές τις διεργασίες και είναι επίσης γνωστό ότι προάγει τη λευκοκυτταρική διήθηση των ιστών και την αγγειακή φλεγμονή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Υγρού τύπου AMD

Η υγρού τύπου AMD χαρακτηρίζεται από παθολογική χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV). Διαρροή αίματος και υγρού από την CNV μπορεί να προκαλέσει πάχυνση του αμφιβληστροειδούς ή οίδημα ή/και υπο-/ενδοαμφιβληστροειδική αιμορραγία, με αποτέλεσμα την απώλεια οπτικής οξύτητας.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea (μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικούς μήνες, και στη συνέχεια μία ένεση κάθε 2 μήνες), η πάχυνση του κέντρου του αμφιβληστροειδούς [CRT] μειώθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και επίσης μειώθηκε το μέσο μέγεθος της βλάβης CNV, αποτελέσματα τα οποία είναι αντίστοιχα με εκείνα που παρατηρούνται με τη ρανιμιζουμάβη 0,5 mg μηνιαίως.

Στη μελέτη VIEW 1 παρατηρήθηκαν μέσες μειώσεις στο CRT στην οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) (-130 και -129 microns την εβδομάδα 52 για την ομάδα του Eylea 2 mg κάθε δύο μήνες και την ομάδα της ρανιμιζουμάμπης 0,5 mg κάθε μήνα, αντίστοιχα). Επίσης στο χρονικό σημείο των 52 εβδομάδων, στη μελέτη VIEW2 παρατηρήθηκαν μέσες μειώσεις στο CRT με βάση το OCT (-149 και -139 micron για τις ομάδες μελέτης του Eylea 2 mg κάθε δύο μήνες και της ρανιμιζουμάβης 0,5 mg κάθε μήνα, αντίστοιχα).

Η μείωση του μεγέθους της CNV και η μείωση του CRT γενικά διατηρήθηκαν στο δεύτερο έτος των μελετών.

Η μελέτη ALTAIR διεξήχθη σε Ιάπωνες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή για την υγρού τύπου AMD και έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με τις μελέτες VIEW, χρησιμοποιώντας 3 αρχικές μηνιαίες ενέσεις Eylea 2mg, ακολουθούμενες από μια ένεση μετά από 2 μήνες και συνεχίζοντας με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης με μεταβλητά μεσοδιάστημα θεραπείας (προσαρμογές ανά 2-εβδομάδες ή 4-εβδομάδες) μέχρι το μέγιστο μεσοδιάστημα των 16 εβδομάδων σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια. Στην εβδομάδα 52, υπήρξαν μέσες μειώσεις στο πάχος του κεντρικού αμφιβληστροειδούς (CRT) με βάση το OCT από -134,4 και -126,1 microns για την ομάδα των 2-εβδομάδων προσαρμογής και αντίστοιχα για την ομάδα των 4-εβδομάδων προσαρμογής. Η αναλογία των ασθενών χωρίς υγρό με βάση το OCT την εβδομάδα 52 ήταν 68,3% και 69,1% στις ομάδες 2- και 4-εβδομάδων προσαρμογής αντίστοιχα.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO και BRVO

Στην CRVO και BRVO, παρουσιάζεται ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς η οποία ενεργοποιεί την απελευθέρωση VEGF που με τη σειρά του αποσταθεροποιεί τις σφιχτές συνδέσεις και προάγει τον

πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η υπερέκφραση του VEGF σχετίζεται με τη λύση του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, οίδημα του αμφιβληστροειδούς, και επιπλοκές στη νεοαγγείωση.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 6 συνεχόμενες μηνιαίες ενέσεις Eylea παρατηρήθηκε μια συνεχής, γρήγορη και ισχυρή ανατομική ανταπόκριση (όπως μετρήθηκε από βελτιώσεις στο μέσο CRT Κατά την εβδομάδα 24, η μείωση του CRT ήταν στατιστικά ανώτερη σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου και στις τρεις μελέτες (COPERNICUS για την CRVO: -457 vs. -145 microns; GALILEO για την CRVO: -449 vs. -169 microns; VIBRANT για την BRVO: -280 vs. -128 microns

Αυτή η μείωση από την αρχική τιμή στο CRT διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της κάθε μελέτης την εβδομάδα 100 στην COPERNICUS, την εβδομάδα 76 στην GALILEO και την εβδομάδα 52 στην VIBRANT.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας, είναι επακόλουθο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειοδιαπερατότητα και βλάβη στα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια οπτικής οξύτητας.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea, η πλειονότητα των οποίων καθορίστηκε ότι είχαν διαβήτη τύπου II, παρατηρήθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας γρήγορη και ισχυρή ανταπόκριση ως προς τη μορφολογία (CRT, DRSS επίπεδο).

Στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME} σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Eylea σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου λείζερ παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντικότερη μέση μείωση στο CRT από την αρχική τιμή κατά την εβδομάδα 52 ήταν -192,4 και -183,1 μικρά για τις ομάδες του Eylea 2Q8 και -66,2 και -73,3 μικρά για τις ομάδες ελέγχου, αντίστοιχα. Κατά την εβδομάδα 100, η μείωση διατηρήθηκε με -195,8 και -191,1 μικρά για τις ομάδες του Eylea 2Q8 και -85,7 και -83,9 μικρά για τις ομάδες ελέγχου, στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, αντίστοιχα.

Μια βελτίωση ≥ 2 βημάτων στο DRSS αξιολογήθηκε με προκαθορισμένο τρόπο στις VIVID^{DME} και VISTA^{DME}. Η κλίμακα DRSS ήταν βαθμολογήσιμη στο 73,7% των ασθενών στην VIVID^{DME} και στο 98,3% των ασθενών στην VISTA^{DME}. Κατά την εβδομάδα 52, 27,7% και 29,1% των ομάδων του Eylea 2Q8, και 7,5% και 14,3% των ομάδων ελέγχου παρουσίασαν μια βελτίωση ≥ 2 βημάτων στο DRSS. Κατά την εβδομάδα 100, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 32,6% και 37,1% των ομάδων του Eylea 2Q8 και 8,2% και 15,6% των ομάδων ελέγχου.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση (μυωπική CNV) αποτελεί συχνή αιτία απώλειας της όρασης σε ενήλικες με παθολογική μυωπία. Αναπτύσσεται ως μηχανισμός επούλωσης τραύματος μετά από ρήξεις της μεμβράνης του Bruch και αντιπροσωπεύει το πιο απειλητικό για την όραση σύμβαμα στην παθολογική μυωπία.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea στη μελέτη MYRROR (μία ένεση χορηγούμενη κατά την έναρξη της θεραπείας, με πρόσθετες ενέσεις χορηγούμενες σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου), το CRT μειώθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας υπέρ του Eylea κατά την εβδομάδα 24 (79 microns και 4 microns για την ομάδα θεραπείας Eylea 2 mg και την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα) και διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 48. Επίσης μειώθηκε το μέσο μέγεθος της βλάβης CNV.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υγρού τύπου AMD

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία μελέτες σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD (VIEW1 και VIEW2) με ένα σύνολο 2.412 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα (1.817 με το Eylea). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 49 έως 99 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας τα 76 έτη. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, περίπου το 89% (1.616/1.817) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 63% (1.139/1.817) ήταν ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Σε κάθε μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 σε 1 από 4 δοσολογικά σχήματα:

- 1) Eylea 2 mg, χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες μετά από 3 αρχικές μηνιαίες δόσεις (Eylea 2Q8),
- 2) Eylea 2 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (Eylea 2Q4),
- 3) Eylea 0,5 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (Eylea 0,5Q4) και
- 4) ρανιμπιζουμάβη 0,5 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (ρανιμπιζουμάβη 0,5Q4).

Στο δεύτερο έτος των μελετών, οι ασθενείς συνέχισαν την αρχική τυχαιοποιημένη δοσολογία αλλά με τροποποιημένο δοσολογικό σχήμα καθοδηγούμενο από την εκτίμηση των οπτικών και των ανατομικών αποτελεσμάτων, με μέγιστο καθοριζόμενο από το πρωτόκολλο δοσολογικό μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών στην ομάδα πρωτοκόλλου (*Per Protocol Set*) που διατήρησαν την όραση, δηλαδή απώλεια λιγότερων από 15 γραμμάτων οπτικής οξύτητας κατά την εβδομάδα 52 από την αρχική τιμή.

Στη μελέτη VIEW1, κατά την εβδομάδα 52, το 95,1% των ασθενών στην ομάδα Eylea 2Q8 διατήρησαν την όραση, σε σύγκριση με το 94,4% των ασθενών στην ομάδα ρανιμπιζουμάβης 0,5Q4. Στη μελέτη VIEW2, κατά την εβδομάδα 52, το 95,6% των ασθενών στην ομάδα Eylea 2Q8 διατήρησαν την όραση σε σύγκριση με το 94,4% των ασθενών στην ομάδα ρανιμπιζουμάβης 0,5Q4. Και στις δυο μελέτες το Eylea καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερη και κλινικά ισοδύναμη με την ομάδα ρανιμπιζουμάβης 0,5Q4.

Λεπτομερή αποτελέσματα από τη συνδυασμένη ανάλυση και των δύο μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και στο Σχήμα 1 παρακάτω.

Πίνακας 2: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 52 (κύρια ανάλυση) και κατά την εβδομάδα 96, συνδυασμένα δεδομένα από τις μελέτες VIEW1 και VIEW2^{B)}

Έκβαση αποτελεσματικότητας	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg κάθε 8 εβδομάδες μετά από 3 αρχικές μηνιαίες δόσεις) (N = 607)		Ρανιμπιζουμάβη 0,5Q4 (ρανιμπιζουμάβη 0,5 mg κάθε 4 εβδομάδες) (N = 595)	
	Εβδομάδα 52	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 52	Εβδομάδα 96
Μέσος αριθμός ενέσεων	7,6	11,2	12,3	16,5
Μέσος αριθμός ενέσεων (από εβδομάδες 52 έως 96)		4,2		4,7
Αναλογία ασθενών με < 15 γράμματα απώλεια από την αρχική τιμή (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Διαφορά ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	0,9% (-1,7, 3,5) ^{Στ)}	0,8% (-2,3, 3,8) ^{Στ)}		
Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^{A)} από την αρχική τιμή	8,40	7,62	8,74	7,89
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{A)} (γράμματα ETDRS) ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Αναλογία ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Διαφορά ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	-1,5% (-6,8,3,8)	1,8% (-3,5, 7,1)		

^{A)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρώιμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)
 LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω ANCOVA (Ανάλυση της συνδιακύμανσης)
 PPS: Per Protocol Set

^{B)} Full Analysis Set (FAS — Πλήρης ομάδα ανάλυσης), Last Observation Carried Forward (LOCF — Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης) για όλες τις αναλύσεις εκτός από την αναλογία των ασθενών που διατήρησαν την οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 52, η οποία είναι η ομάδα πρωτοκόλλου (PPS)

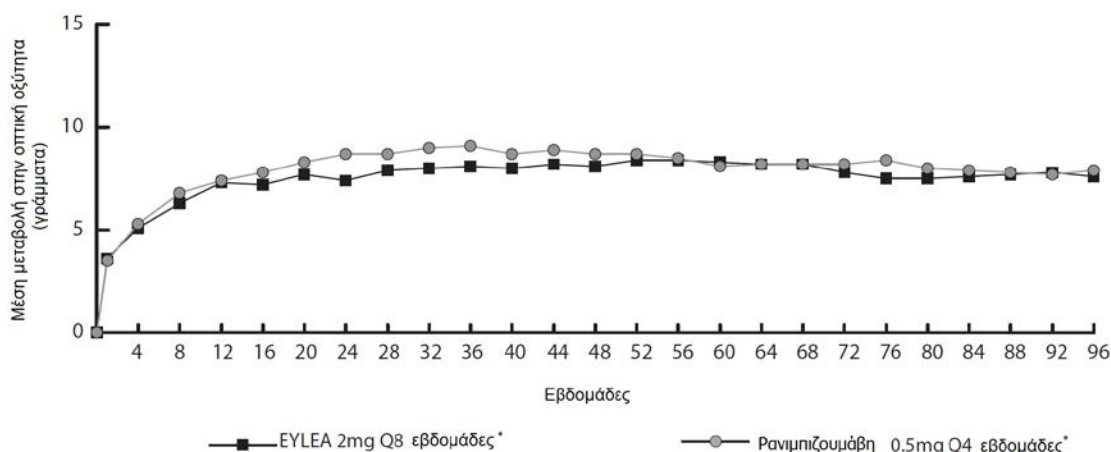
^{Γ)} Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας Eylea μείον την τιμή της ομάδας ρανιμπιζουμάβης. Μια θετική τιμή ευνοεί το Eylea.

^{Δ)} Διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence interval — CI) υπολογιζόμενο μέσω κανονικής προσέγγισης

^{E)} Μετά την έναρξη της θεραπείας με τρεις μηνιαίες δόσεις

^{Στ)} Ένα διάστημα εμπιστοσύνης που βρίσκεται εξ ολοκλήρου πάνω από -10% υποδεικνύει μη κατωτερότητα του Eylea ως προς τη ρανιμπιζουμάβη

Σχήμα 1. Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα από την αρχική τιμή μέχρι την εβδομάδα 96 για τα συνδυασμένα δεδομένα από τις μελέτες View1 και View2



Στη συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων των μελετών VIEW1 και VIEW2, το Eylea κατέδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές από την αρχική τιμή στο προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σύμφωνα με το National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25, Ερωτηματολόγιο Λειτουργίας της Όρασης του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α.), χωρίς κλινικά σημαντικές διαφορές στη ρανιμπιζουμάβη. Το μέγεθος αυτών των μεταβολών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στις δημοσιευμένες μελέτες, και το οποίο αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 15 γράμματα στην κλίμακα «καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας» (BCVA).

Στο δεύτερο έτος των μελετών, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε γενικά καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (τελευταίας αξιολόγησης) κατά την εβδομάδα 96 και για το 2% - 4% των ασθενών απαιτήθηκαν όλες οι ενέσεις σε μηνιαία βάση, ενώ για το ένα τρίτο των ασθενών απαιτήθηκε τουλάχιστον μια ένεση με μεσοδιάστημα θεραπείας μόνο ένα μήνα.

Οι μειώσεις στη μέση έκταση της CNV ήταν εμφανείς σε όλες τις δοσολογικές ομάδες και στις δύο μελέτες.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε όλες τις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, τύπος βλάβης, μέγεθος βλάβης) σε κάθε μελέτη και στη συνδυασμένη ανάλυση ήταν ανάλογα με τα αποτελέσματα στους συνολικούς πληθυσμούς.

Η ALTAIR είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη σε 247 Ιάπωνες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή για την υγρού τύπου AMD, η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Eylea ακολουθώντας δύο διαφορετικά μεσοδιαστήματα προσαρμογής (2-εβδομάδες και 4-εβδομάδες) με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μηνιαίες δόσεις Eylea 2 mg για 3 μήνες, ακολουθούμενες από μια ένεση μετά από διάστημα των 2 μηνών. Στην εβδομάδα 16, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε δύο θεραπευτικές ομάδες: 1) θεραπεία και επέκταση με 2-εβδομάδες προσαρμογής και 2) θεραπεία και επέκταση με 4-εβδομάδες προσαρμογής. Η επέκταση ή ελαχιστοποίηση του μεσοδιαστήματος της θεραπείας αποφασίστηκε με βάση τα οπτικά και / ή ανατομικά κριτήρια που είχαν οριστεί στο πρωτόκολλο με ένα μέγιστο μεσοδιάστημα θεραπείας των 16 εβδομάδων και για τις δύο ομάδες.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή στην κλίμακα BCVA από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 52. Τα δευτερογενή τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών που δεν έχασαν ≥ 15 γράμματα και η αναλογία των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην κλίμακα BCVA από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 52.

Κατά την εβδομάδα 52, οι ασθενείς στο σκέλος της θεραπείας και επέκτασης με τις 2-εβδομάδες προσαρμογής κέρδισαν ένα μέσο των 9 γραμμμάτων από την αρχική τιμή σε σύγκριση με τα 8.4 γράμματα για την ομάδα των 4-εβδομάδων προσαρμογής [LS μέση διαφορά στα γράμματα (95%CI): -0,4 (-3.8,3.0), ANCOVA]. Η αναλογία των ασθενών που δεν έχασαν ≥ 15 γράμματα σε δύο θεραπευτικά σκέλη ήταν παρόμοια (96.7% στην ομάδα της 2-εβδομάδας και 95.9% στην ομάδα της 4-εβδομάδας προσαρμογής). Η αναλογία των ασθενών που κέρδισαν ≥ 15 γράμματα στην εβδομάδα 52 ήταν 32,5% στην ομάδα των 2-εβδομάδων προσαρμογής και 30,9% στην ομάδα των 4-εβδομάδων προσαρμογής. Η αναλογία των ασθενών που επέκτειναν το μεσοδιάστημα της θεραπείας τους σε 12 εβδομάδες και περαν αυτών ήταν 42,3% στην ομάδα των 2-εβδομάδων προσαρμογής και 49,6% στην ομάδα των 4-εβδομάδων προσαρμογής. Επιπλέον, στην ομάδα των 4-εβδομάδων προσαρμογής το 40,7% των ασθενών έκαναν επέκταση των μεσοδιαστημάτων σε 16 εβδομάδες. Κατά την τελευταία επίσκεψη πριν από την εβδομάδα 52, το 56,7% και 57,8% των ασθενών στις ομάδες των 2-εβδομάδων και 4-εβδομάδων προσαρμογής αντίστοιχα, είχαν προγραμματισμένη την επόμενη ένεση σε ένα μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων ή και περισσότερο. Τα οπτικά και συστημικά προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοια με την αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε στις βασικές μελέτες VIEW1 και VIEW2.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονική θεραπεία μελέτες σε ασθενείς με δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO (COPERNICUS and GALILEO) με ένα σύνολο 358 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για την αποτελεσματικότητα (217 με το Eylea) Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 22 έως 89 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 64 ετών. Στις CRVO μελέτες, περίπου το 52 % (112/217) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με το Eylea ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 18% (38/217) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 είτε σε 2 mg Eylea χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (2Q4) είτε στην ομάδα ελέγχου όπου έλαβαν εικονικές ενέσεις κάθε 4 εβδομάδες για ένα σύνολο 6 ενέσεων.

Μετά από 6 συνεχόμενες μηνιαίες ενέσεις, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο εάν πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια επαναχορήγησης της θεραπείας, εκτός από τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου της μελέτης GALILEO, οι οποίοι συνέχισαν να λαμβάνουν εικονικές ενέσεις μέχρι την εβδομάδα 52. Μετά από αυτό το χρονικό σημείο, όλοι οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην BCVA κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Μια δευτερεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Eylea και στις δύο μελέτες. Η μέγιστη βελτίωση στην οπτική οξύτητα επιτεύχθηκε στους 3 μήνες με επακόλουθη σταθεροποίηση ως προς την οπτική οξύτητα και ως προς το κεντρικό πάχος του αμφιβληστροειδούς μέχρι τους 6 μήνες. Η στατιστικά σημαντική διαφορά διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 52.

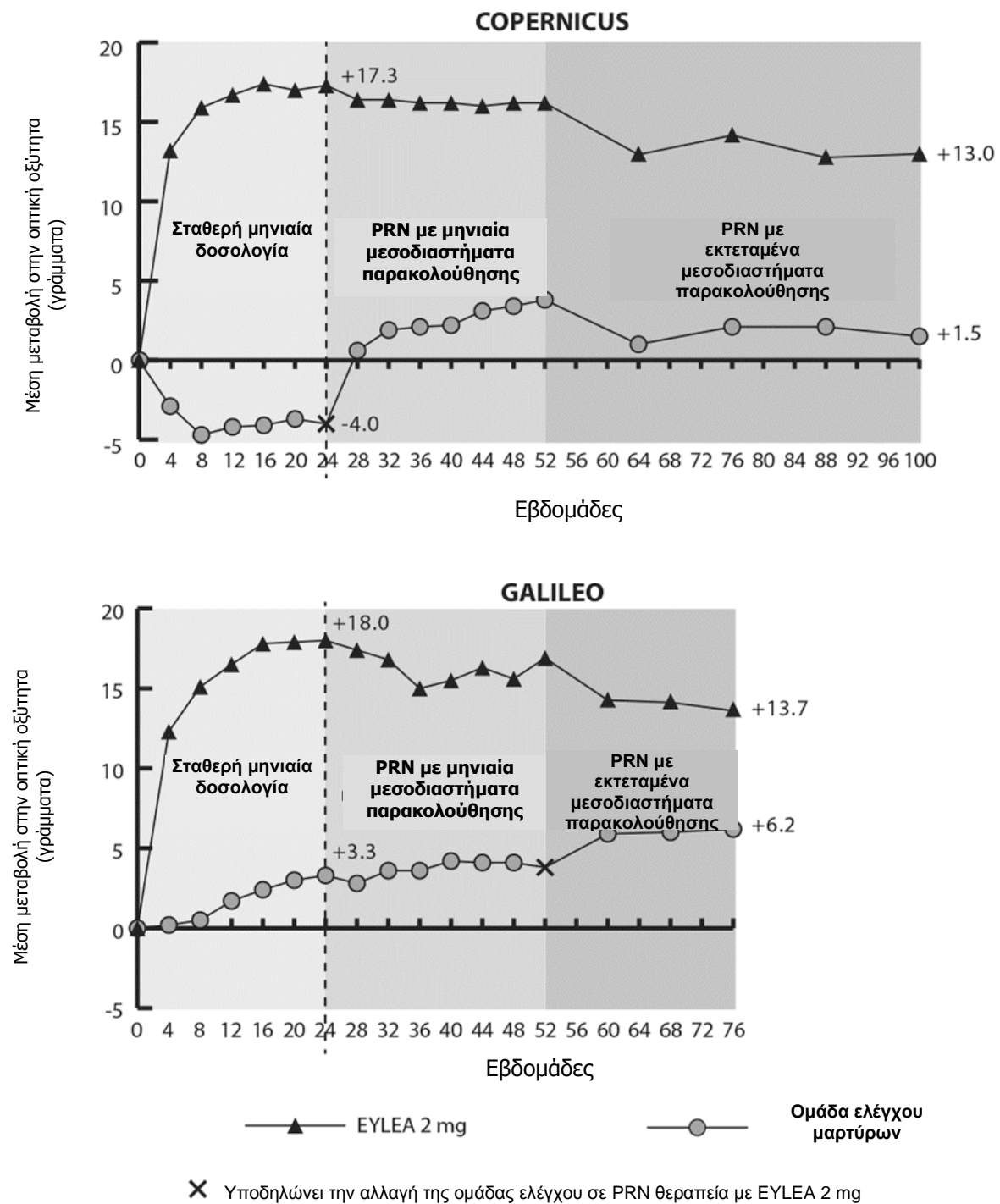
Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση και των δύο μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και στο Σχήμα 2 παρακάτω.

Πίνακας 3: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24, εβδομάδα 52 και εβδομάδα 76/100 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF^Γ) στις μελέτες COPERNICUS και GALILEO

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	COPERNICUS						GALILEO					
	24 εβδομάδες		52 εβδομάδες		100 εβδομάδες		24 εβδομάδες		52 εβδομάδες		76 εβδομάδες	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Ομάδα ελέγχου (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Ομάδα ελέγχου ^E (N = 73)	Eylea ^{Στ} 2 mg (N = 114)	Ομάδα ελέγχου ^{E,Σ} (N= 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Ομάδα ελέγχου (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Ομάδα Ελέγχου (N = 68)	Eylea ^z 2 mg (N = 103)	Ομάδα ελέγχου ^z (N = 68)
Αναλογία των ασθενών με κέρδος ≥ 15 γράμματα όρασης από την αρχική τιμή	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Σταθμισμένη διαφορά ^{A,B,Γ} (95% CI) Τιμή p	44,8% (33,0 - 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8 - 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1 - 40,3) P=0,0003		38,3% (24,4 - 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0 - 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3 - 42,6) p=0,0004	
Μέση μεταβολή στην BCVA ^Γ όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^Γ από την αρχική τιμή (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{A,Γ,Δ,E} (95% CI) Τιμή p	21,7 (17,4 - 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7 - 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7 - 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8 - 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2 - 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1 - 13,1) p=0,0070	

- A) Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας Eylea 2 mg στις εβδομάδες Q4 μείον την τιμή της ομάδας ελέγχου
- B) Διαφορά και διάστημα εμπιστοσύνης (CI) υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) προσαρμοσμένη για περιοχή (Αμερική έναντι του υπόλοιπου κόσμου για την COPERNICUS και Ευρώπη έναντι Ασίας/Ειρηνικού για την GALILEO) και κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)
- Γ) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρώιμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)
 LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)
 SD: Standard deviation (Τυπική απόκλιση)
 LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) από ANCOVA
- Δ) Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων και διάστημα εμπιστοσύνης (CI) με βάση ένα μοντέλο ANCOVA με παράγοντες την ομάδα θεραπείας, την περιοχή (Αμερική έναντι του υπόλοιπου κόσμου για την COPERNICUS και Ευρώπη έναντι Ασίας/Ειρηνικού για την GALILEO) και την κατηγορία αρχική τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)
- Ε) Στη μελέτη COPERNICUS, οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου μπορούσαν να λάβουν Eylea ανάλογα με τις ανάγκες τους με συχνότητα μέχρι και κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της περιόδου από την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 52· οι ασθενείς είχαν επισκέψεις κάθε 4 εβδομάδες
- Στ) Στη μελέτη COPERNICUS, οι ασθενείς τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα Eylea 2 mg έλαβαν Eylea 2 mg ανάλογα με τις ανάγκες τους με συχνότητα μέχρι και κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 96· οι ασθενείς είχαν υποχρεωτικές τριμηνιαίες επισκέψεις, αλλά μπορούσαν να έχουν επισκέψεις ακόμη και με συχνότητα κάθε 4 εβδομάδες εάν ήταν απαραίτητο
- Ζ) Στη μελέτη GALILEO, οι ασθενείς τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα Eylea 2 mg έλαβαν Eylea 2 mg ανάλογα με τις ανάγκες τους κάθε 8 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 68· οι ασθενείς είχαν υποχρεωτικές επισκέψεις κάθε 8 εβδομάδες.

Σχήμα 2: Μέση μεταβολή, από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 76/100, στην οπτική οξύτητα κατά ομάδα θεραπείας για τις μελέτες COPERNICUS και GALILEO (Πλήρης ανάλυση δεδομένων)



Στη μελέτη GALILEO, το 86,4% (n=89) της ομάδας Eylea και το 79,4% (n=54) της εικονικής ομάδας είχαν αιμάτωση CRVO ως αρχική τιμή. Κατά την εβδομάδα 24, αυτή ήταν 91,8% (n=89) στην ομάδα Eylea και 85,5% (n=47) στην εικονική ομάδα. Αυτές οι αναλογίες διατηρήθηκαν κατά την εβδομάδα 76 με 84,3% (n=75) στην ομάδα Eylea και 84,0% στην εικονική ομάδα.

Στη μελέτη COPERNICUS, το 67,5% (n=77) της ομάδας Eylea και το 68,5% (n=50) της εικονικής ομάδας είχαν αιμάτωση CRVO ως αρχική τιμή. Κατά την εβδομάδα 24, αυτή ήταν 87,4% (n=90) στην ομάδα Eylea και 58,6% (n=34) στην εικονική ομάδα. Αυτές οι αναλογίες διατηρήθηκαν κατά την εβδομάδα 100 με 76,8% (n=76) στην ομάδα Eylea και 78% (n=39) στην εικονική ομάδα. Οι ασθενείς στην εικονική ομάδα είχαν την επιλογή να λάβουν Eylea από την εβδομάδα 24.

Η ευεργετική επίδραση της θεραπείας με το Eylea στη λειτουργία της όρασης ήταν παρόμοια στις υποομάδες των ασθενών κατά την έναρξη, με καλή και μη καλή αιμάτωση αμφιβληστροειδούς. Οι επιδράσεις της θεραπείας σε όλες τις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, κατάσταση αιμάτωσης αμφιβληστροειδούς, διάρκεια CRVO) σε κάθε μελέτη ήταν γενικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα των συνολικών πληθυσμών.

Στη συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων των μελετών GALILEO και COPERNICUS, το Eylea έδειξε σημαντικά κλινικές αλλαγές σε σχέση με τις αρχικές τιμές έναρξης στο προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που αποτελούσε το ερωτηματολόγιο του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου Οπτικής Λειτουργίας (NEI VFQ-25). Το μέγεθος αυτών των αλλαγών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρουσιάζεται στις δημοσιευμένες μελέτες και το οποίο αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 15 γράμματα στην κλίμακα «καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας» (BCVA).

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από BRVO

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονική θεραπεία μελέτη σε ασθενείς με δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από BRVO (VIBRANT) που συμπεριλάμβανε ημι-κεντρική της αμφιβληστροειδικής φλέβας. Συνολικά 181 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία και αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα (91 με το Eylea). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 42 έως 94 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 65 ετών. Στη BRVO μελέτη, περίπου το 58% (53/91) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με το Eylea ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 23% (21/91) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Στη μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1, είτε σε ομάδα 2 mg Eylea χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες ακολουθώντας 6 αρχικές μηνιαίες ενέσεις, ή σε ομάδα φωτοπηξίας λέιζερ χορηγούμενη στην αρχική επίσκεψη (ομάδα ελέγχου λέιζερ). Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου λέιζερ μπορούσαν να λάβουν επιπρόσθετη φωτοπηξία λέιζερ (ονομάζεται 'θεραπεία διάσωσης με λέιζερ') στην αρχή της εβδομάδας 12, με το λιγότερο διάστημα ανάμεσα στις θεραπείες 12 εβδομάδες. Με βάση τα προκαθορισμένα κριτήρια οι ασθενείς στην ομάδα με λέιζερ μπορούσαν να λάβουν θεραπεία διάσωσης με Eylea 2mg από την εβδομάδα 24 με χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες για 3 μήνες ακολουθούμενη για κάθε 8 εβδομάδες.

Στη μελέτη VIBRANT, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην BCVA κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική όραση και η ομάδα του Eylea ήταν ανώτερη της ομάδας ελέγχου λέιζερ.

Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Eylea στη μελέτη VIBRANT. Η πορεία της οπτικής βελτίωσης ήταν ραγδαία και έφτασε τη μέγιστη τιμή στους 3 μήνες με διατήρηση των αποτελεσμάτων μέχρι το μήνα 12. Στην ομάδα του λέιζερ, 67 ασθενείς έλαβαν θεραπεία διάσωσης με το Eylea με έναρξη την εβδομάδα 24 (Ομάδα ελέγχου με ενεργή θεραπεία/ Eylea 2mg) με αποτέλεσμα βελτίωσης στην οπτική οξύτητα περίπου 5 γράμματα από την εβδομάδα 24 έως 52.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση της μελέτης VIBRANT παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στο Σχήμα 3 παρακάτω.

Πίνακας 4: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24 και εβδομάδα 52 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF) στη μελέτη VIBRANT

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	VIBRANT			
	24 Εβδομάδες		52 Εβδομάδες	
	Eylea 2 mg Q4 (N=91)	Ενεργός ομάδα (λείζερ) (N=90)	Eylea 2 mg Q8 (N=91) ^{Δ)}	Ενεργός ομάδα (λείζερ) / Eylea 2 mg ^{Ε)} (N=90)
Αναλογία των ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή %	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Σταθμισμένη διαφορά ^{Α,Β)} (%) (95% CI) Τιμή p	26,6% (13,0, 40,1) p =0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p=0,0296	
Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{Α,Γ)} (95% CI) Τιμή p	10,5 (7,1, 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p=0,0035 ^{στ)}	

Α) Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας Eylea 2 mg στις εβδομάδες Q4 μείον την τιμή της ομάδας ελέγχου λείζερ

Β) Διαφορά και 95% (CI) υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Mantel-Haenszel προσαρμοσμένη για περιοχή (Αμερική έναντι Ιαπωνίας) και κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)

Γ) LS: μέση διαφορά και 95% CI βάση του μοντέλου ANCOVA με την ομάδα θεραπείας, κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$) και περιοχή (Νότια Αμερική έναντι Ιαπωνίας) ως σταθερές επιδράσεις και αρχική τιμή BCVA ως συμμεταβλητή.

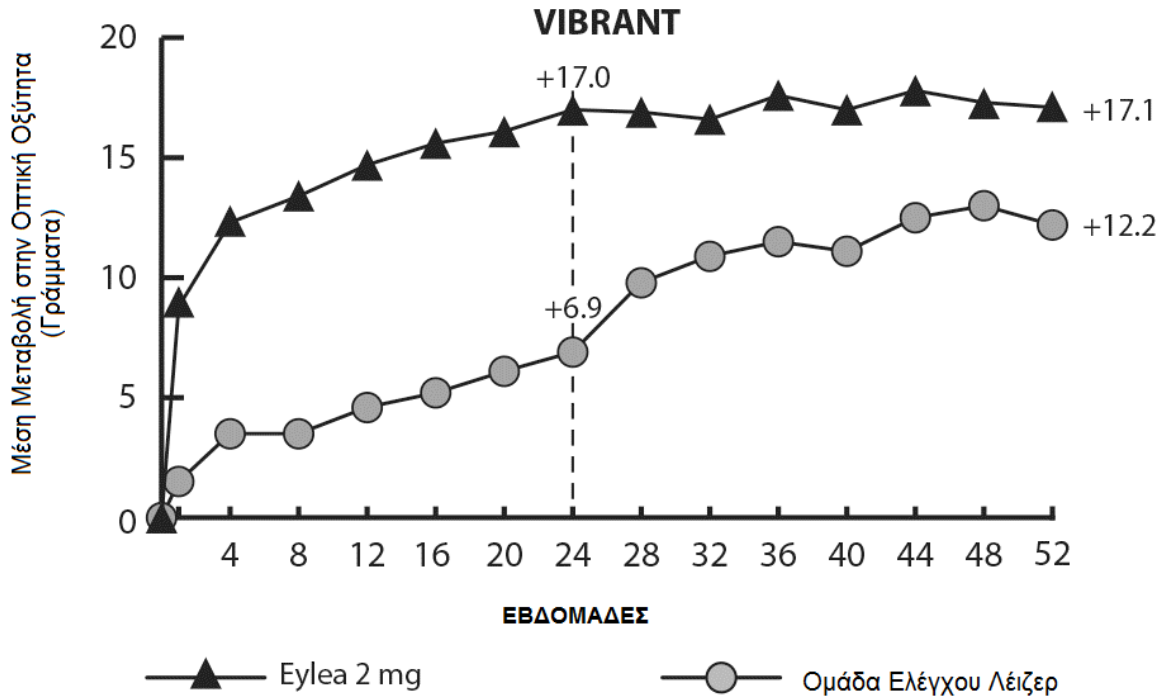
BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

Δ) Από την εβδομάδα 24 η θεραπεία με την ομάδα θεραπείας Eylea παρατάθηκε για όλους τους ασθενείς από 4 εβδομάδες σε 8 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 48.

Ε) Κατά την έναρξη της εβδομάδας 24 οι ασθενείς στην ομάδα Λείζερ μπορούσαν να λάβουν θεραπεία διάσωσης με Eylea εάν υπήρχε τουλάχιστον ένα προκαθορισμένο κριτήριο επιλογής. Από το σύνολο, 67 ασθενείς σε αυτή την ομάδα έλαβαν θεραπεία διάσωσης με Eylea . Το σταθερό δοσολογικό σχήμα διάσωσης με Eylea ήταν 3 φορές Eylea 2 mg κάθε 4 εβδομάδες ακολουθούμενο από ενέσεις κάθε 8 εβδομάδες.

στ) Ονομαστική τιμή=p

Σχήμα 3: Μέση μεταβολή στο BCVA όπως μετρήθηκε από ETDRS Βαθμολογία Γραμμάτων κατά την εβδομάδα 52 στη μελέτη VIBRANT



Ο αριθμός των ασθενών με καλή αιμάτωση, κατά την έναρξη της μελέτης, που ξεκίνησαν αγωγή με Eylea ή φωτοπηξία λέιζερ ήταν 60% και 68% αντίστοιχα. Κατά την εβδομάδα 24 αυτές οι αναλογίες ήταν 80% και 67% αντίστοιχα. Στην ομάδα με το Eylea η αναλογία των ασθενών με αιμάτωση διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 52. Στην ομάδα λέιζερ, όπου οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια να λάβουν θεραπεία διάσωσης με Eylea από την εβδομάδα 24, η αναλογία των ασθενών με αιμάτωση αυξήθηκε στο 78% κατά την εβδομάδα 52.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Eylea αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ενεργά ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με DME (VIVID^{DME} and VISTA^{DME}). Ένα σύνολο 862 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα οι 576 τυχαιοποιήθηκαν με το Eylea.

Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 23 έως 87 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 63 ετών. Στις DME μελέτες, περίπου το 47% (268/576) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με το Eylea ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 9% (52/576) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η πλειονότητα των ασθενών και στις δυο μελέτες είχαν Διαβήτη τύπου II.

Και στις δυο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 σε 1 από 3 δοσολογικά σχήματα:

- 1) Eylea 2 mg, χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες μετά από 5 αρχικές μηνιαίες δόσεις (Eylea 2Q8),
- 2) Eylea 2 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (Eylea 2Q4) και
- 3) Φωτοπηξία με λέιζερ της ωχράς κηλίδας (ενεργή ομάδα ελέγχου).

Ξεκινώντας από την εβδομάδα 24, οι ασθενείς που πληρούσαν έναν προκαθορισμένο ουδό απώλειας της όρασης ήταν επιλέξιμοι να λάβουν πρόσθετη θεραπεία: οι ασθενείς στην ομάδα του Eylea μπορούσαν να λάβουν λέιζερ και οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου μπορούσαν να λάβουν Eylea.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή κατά την εβδομάδα 52 της καλύτερα διορθούμενης όρασης (BCVA) από την αρχική τιμή και οι δύο ομάδες του Eylea 2Q8 και Eylea 2Q4 αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές και ήταν ανώτερες ως προς την ομάδα ελέγχου. Αυτό το όφελος διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 100.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση των μελετών VIVID^{DME} και VISTA^{DME} παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και στο Σχήμα 4 παρακάτω.

Πίνακας 5: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 100 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF) στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 εβδομάδες			100 εβδομάδες			52 εβδομάδες			100 εβδομάδες		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία (λείζερ) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία (λείζερ) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία (λείζερ) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία (λείζερ) (N = 154)
Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τον πίνακα αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^E από την αρχική τιμή	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{B,G,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3 - 11,8)	9,3 (6,5 - 12,0)		8,2 (5,2 - 11,3)	10,7 (7,6 - 13,8)		10,45 (7,7 - 13,2)	12,19 (9,4 - 15,0)		10,1 (7,0 - 13,3)	10,6 (7,1 - 14,2)	
Αναλογία των ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Σταθμισμένη διαφορά ^{Δ,Γ,E} (97,5% CI)	24% (13,5 - 34,9)	23% (12,6 - 33,9)		19,0% (8,0 - 29,9)	26,1% (14,8 - 37,5)		23% (13,5 - 33,1)	34% (24,1 - 44,4)		20,1% (9,6 - 30,6)	25,8% (15,1 - 36,6)	

^A Μετά την έναρξη της θεραπείας με 5 μηνιαίες ενέσεις

^B Ο μέσος LS και το CI με βάση ένα μοντέλο ANCOVA με τη μέτρηση αρχικής τιμής BCVA ως συμμεταβλητή και παράγοντα για την ομάδα θεραπείας. Επιπροσθέτως, η περιοχή (Ευρώπη/Αυστραλία έναντι Ιαπωνίας) συμπεριλήφθηκε ως παράγοντας για την VIVID^{DME}, και το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) και/ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) ως παράγοντας για την VISTA^{DME}.

^Γ Η διαφορά είναι η ομάδα του Eylea μείον την ομάδα υπάρχουσας ενεργού θεραπείας (λείζερ)

^Δ Η διαφορά με το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) και το στατιστικό έλεγχο υπολογίζεται με χρήση ενός σχήματος στάθμισης κατά Mantel-Haenszel προσαρμοσμένο κατά περιοχή (Ευρώπη/Αυστραλία έναντι Ιαπωνίας) για την VIVID^{DME} και ιατρικό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) για την VISTA^{DME}

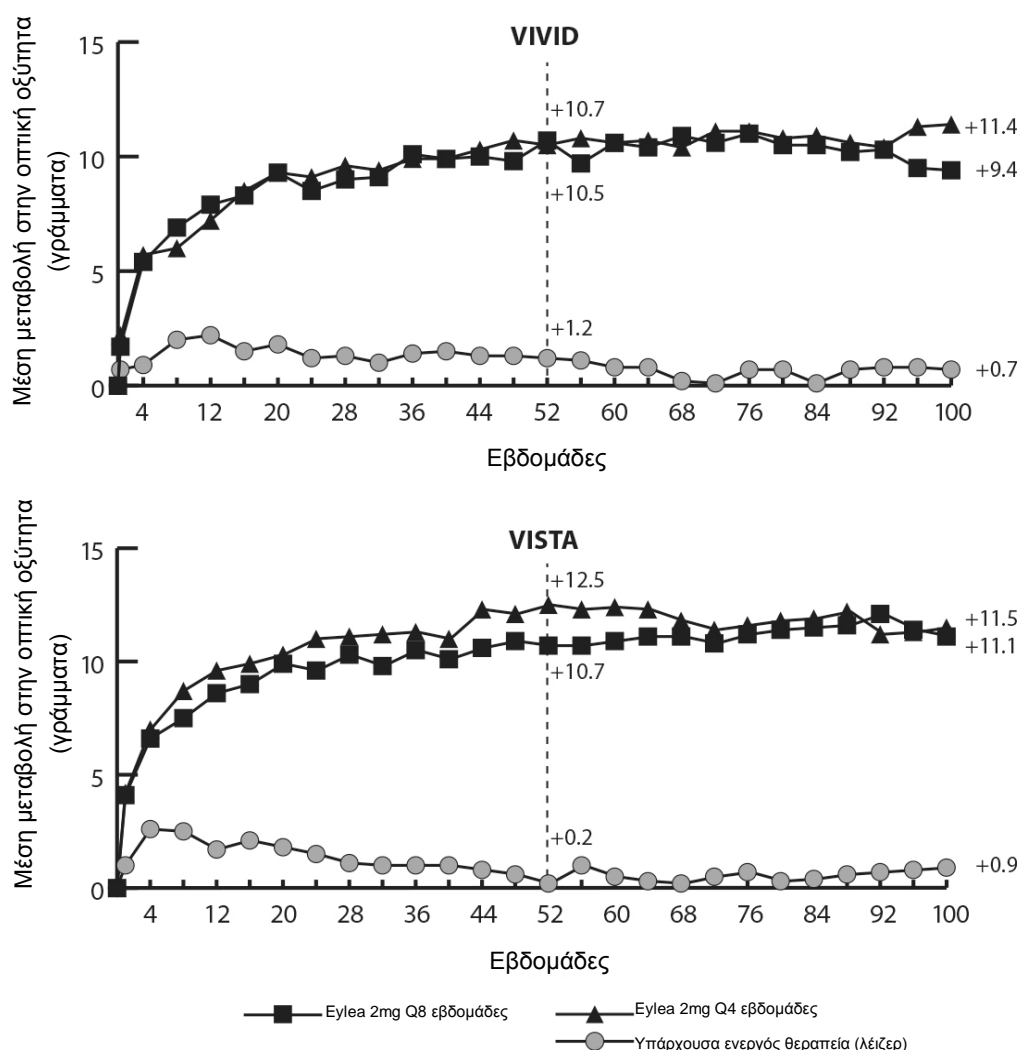
^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)

LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω ANCOVA

CI: Confidence interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)

Σχήμα 4: Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τον πίνακα αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή μέχρι την εβδομάδα 100 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}



Οι επιδράσεις της θεραπείας στις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, προηγούμενη αντι-VEGF θεραπεία) σε κάθε μελέτη και στη συνδυασμένη ανάλυση ήταν γενικά σύμφωνες με τα αποτελέσματα στους συνολικούς πληθυσμούς.

Στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, 36 (9%) και 197 (43%) ασθενείς έλαβαν προηγούμενη αντι-VEGF θεραπεία, αντίστοιχα, με 3-μηνη ή μεγαλύτερη περίοδο έκπλυσης (washout). Οι επιδράσεις της θεραπείας στην υποομάδα των ασθενών οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα του VEGF ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα VEGF.

Ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νόσο ήταν επιλέξιμοι για να λάβουν αντι-VEGF θεραπεία στον άλλο οφθαλμό τους εάν αυτό κρινόταν αναγκαίο από τον ιατρό. Στη μελέτη VISTA^{DME}, 217 (70,7%) ασθενείς του Eylea έλαβαν αμφοτερόπλευρες ενέσεις Eylea μέχρι την εβδομάδα 100, ενώ στη μελέτη VIVID^{DME}, 97 (35,8%) ασθενείς του Eylea έλαβαν διαφορετική αντι-VEGF θεραπεία στον άλλο οφθαλμό τους.

Μια ανεξάρτητη συγκριτική μελέτη (DRCR.net Protocol T) έκανε χρήση ενός δοσολογικού σχήματος με βάση αυστηρά κριτήρια επανάληψης θεραπείας καθοριζόμενα από τα αποτελέσματα της εξέτασης OCT και την όραση. Στην ομάδα θεραπείας με αφλιβερσέπτη (n=224) την εβδομάδα 52, αυτό το δοσολογικό σχήμα οδήγησε ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να λαμβάνουν ένα μέσο όρο 9,2 ενέσεις, που είναι παρόμοιο με τον αριθμό χορήγησης δόσεων στην ομάδα Eylea 2Q8 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, όπου συνολικά η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην ομάδα θεραπείας με αφλιβερσέπτη Protocol T ήταν συγκρίσιμη με την ομάδα του Eylea 2Q8 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}. Στην ομάδα Protocol T παρατηρήθηκε ένας μέσος όρος κέρδους βελτίωσης 13,3 γραμμμάτων με ένα 42% των ασθενών να έχουν κέρδος τουλάχιστον 15 γράμματα στην όρασή τους από την αρχική τιμή. Τα οφθαλμικά και συστηματικά προφίλ ασφαλείας (συμπεριλαμβανομένων των ATEs) ήταν παρόμοια με εκείνα στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε Ασιάτες ασθενείς με μυωπική CNV.

Ένα σύνολο 121 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα (90 με το Eylea). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 27 έως 83 ετών με μέση τιμή τα 58 έτη. Στη μελέτη της μυωπικής CNV, περίπου το 36% (33/91) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με το Eylea ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 10% (9/91) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1 για να λάβουν είτε 2 mg Eylea ενδοϋαλοειδικά ή ενέσεις εικονικού φαρμάκου χορηγούμενες μία φορά κατά την έναρξη της μελέτης με πρόσθετες ενέσεις χορηγούμενες μηνιαίως σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου μέχρι την εβδομάδα 24, όταν αξιολογήθηκε το κύριο καταληκτικό σημείο. Κατά την εβδομάδα 24, οι ασθενείς οι οποίοι είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για να λάβουν την πρώτη δόση του Eylea. Ακολούθως, οι ασθενείς και στις δύο ομάδες συνέχισαν να είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για πρόσθετες ενέσεις σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου.

Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Eylea για το κύριο καταληκτικό σημείο (μεταβολή στην BCVA) και το επιβεβαιωτικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (αναλογία των ασθενών που κέρδισαν 15 γράμματα στην BCVA) κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Οι διαφορές και για τα δύο καταληκτικά σημεία διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 48.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση της μελέτης MYRROR παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και στο Σχήμα 5 παρακάτω.

Πίνακας 6: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24 (κύρια ανάλυση) και κατά την εβδομάδα 48 στη μελέτη MYRROR (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF^{A)})

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	MYRROR			
	24 Εβδομάδες		48 Εβδομάδες	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο/ Eylea 2 mg (N = 31)
Μέση μεταβολή στην BCVA ^{B)} όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο ^{Γ,Δ,Ε)}	14,1		9,5	

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	MYRROR			
	24 Εβδομάδες		48 Εβδομάδες	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο/ Eylea 2 mg (N = 31)
(95% CI)	(10,8 - 17,4)		(5,4 - 13,7)	
Αναλογία των ασθενών με > 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Σταθμισμένη διαφορά ^{ΣΤ,Δ)} (95% CI)	29,2% (14,4 - 44,0)		21,0% (1,9 - 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρόωμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)

SD: Standard Deviation (Τυπική απόκλιση)

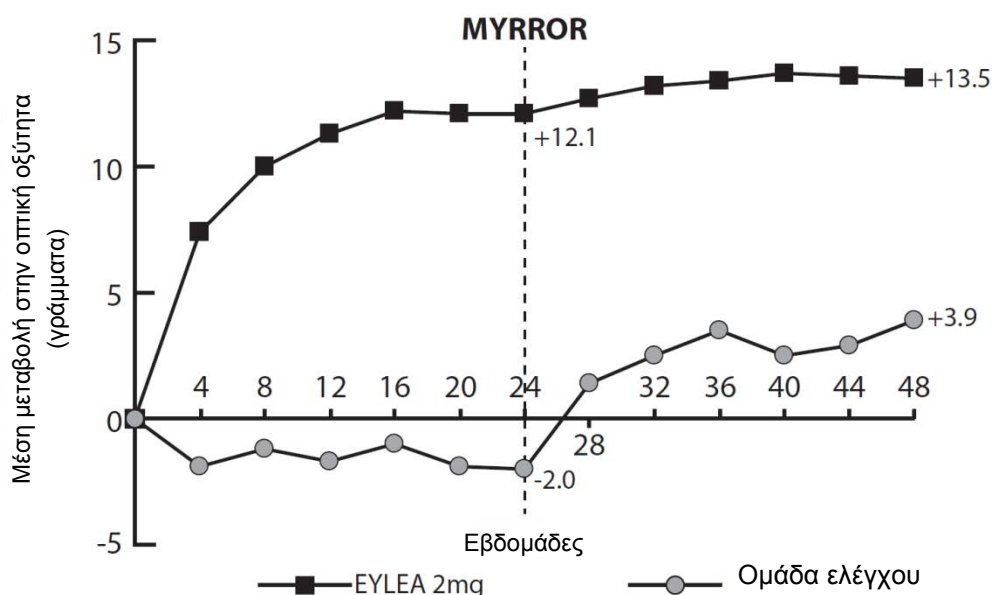
Γ) Μέσος LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω μοντέλου ANCOVA

Δ) CI: Confidence Interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)

Ε) MLS μέση διαφορά και 95% CI βάσει ενός μοντέλου ANCOVA με την ομάδα θεραπείας και τη χώρα (ονομασίες χώρας) ως σταθερές επιδράσεις, και την αρχική τιμή BCVA ως συμμεταβλητή.

ΣΤ) Η διαφορά και η τιμή 95% CI υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) προσαρμοσμένη για τη χώρα (ονομασίες χώρας)

Σχήμα 5: Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 48 στην οπτική οξύτητα κατά ομάδα θεραπείας για τη μελέτη MYRROR (Πλήρης ανάλυση δεδομένων, LOCF)



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Eylea σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στους

πληθυσμούς υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπικής CNV (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Eylea χορηγείται απευθείας στο υαλοειδές σώμα για να ασκήσει τις τοπικές δράσεις του στον οφθαλμό.

Απορρόφηση / κατανομή

Η αφλιβερσέπτη απορροφάται αργά από τον οφθαλμό στη συστηματική κυκλοφορία μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση και παρατηρείται στη συστηματική κυκλοφορία κυρίως ως ένα ανενεργό, σταθερό σύμπλοκο με τον VEGF. Εντούτοις, μόνο η «ελεύθερη αφλιβερσέπτη» είναι ικανή να δεσμεύσει τον ενδογενή VEGF.

Σε μια φαρμακοκινητική υπομελέτη σε 6 ασθενείς με νεοαγγειακή, υγρού τύπου AMD με συχνή δειγματοληψία, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερσέπτης (συστηματική C_{max}) ήταν χαμηλές, με μέση τιμή περίπου 0,02 μικρογραμμάρια/ml (εύρος 0 έως 0,054) εντός 1 έως 3 ημερών μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση 2 mg, και ήταν μη ανιχνεύσιμες δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Η αφλιβερσέπτη δε συσσωρεύεται στο πλάσμα με την ενδοϋαλοειδική χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερσέπτης είναι περίπου 50 έως 500 φορές κάτω από τη συγκέντρωση αφλιβερσέπτης που απαιτείται για την αναστολή της βιολογικής δραστηριότητας του συστηματικού VEGF κατά 50% σε μοντέλα σε ζώα, στα οποία παρατηρήθηκαν μεταβολές της αρτηριακής πίεσης αφότου τα κυκλοφορούντα επίπεδα της ελεύθερης αφλιβερσέπτης έφθασαν περίπου τα 10 μικρογραμμάρια/ml, και επέστρεψε στην αρχική τιμή όταν τα επίπεδα έπεσαν κάτω από περίπου 1 μικρογραμμάριο/ml. Εκτιμάται ότι μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση 2 mg στους ασθενείς, η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερσέπτης είναι άνω από 100 φορές χαμηλότερη από τη συγκέντρωση της αφλιβερσέπτης που απαιτείται για τη δέσμευση του συστηματικού VEGF κατά το ήμισυ της μέγιστης τιμής (2,91 μικρογραμμάρια/ml) σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές. Συνεπώς, συστηματικές φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, είναι απίθανες.

Φαρμακοκινητικές υπομελέτες σε ασθενείς με CRVO, BRVO, DME ή μυωπική CNV με μέση C_{max} της ελεύθερης αφλιβερσέπτης στο πλάσμα ήταν παρόμοια με τις τιμές σε εύρος: 0,03 έως 0,05 μικρογραμμάρια/ml και οι ατομικές τιμές δεν ξεπέρασαν τα 0,14 μικρογραμμάρια/ml. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης αφλιβερσέπτης στο πλάσμα καθόρισαν τις τιμές χαμηλότερα ή κοντά στο κατώτερο επίπεδο κάτω από τα όρια ανίχνευσης γενικά εντός μίας εβδομάδας. Μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν πριν από την επόμενη χορήγηση μετά από 4 εβδομάδες σε όλους τους ασθενείς.

Αποβολή

Δεδομένου του ότι το Eylea είναι ένας θεραπευτικός παράγοντας με βάση πρωτεΐνη, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες μεταβολισμού.

Η ελεύθερη αφλιβερσέπτη δεσμεύει τον VEGF για να σχηματίσει ένα σταθερό, αδρανές σύμπλοκο. Όπως και με άλλες μεγάλες πρωτεΐνες, είναι αναμενόμενο ότι η κάθαρση τόσο της ελεύθερης όσο και της δεσμευμένης αφλιβερσέπτης γίνεται μέσω πρωτεολυτικού καταβολισμού.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με το Eylea.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση των ασθενών στη μελέτη VIEW2, από τους οποίους το 40% είχε νεφρική δυσλειτουργία (24% ήπια, 15% μέτρια και 1% σοβαρή), δεν αποκάλυψε διαφορές όσον αφορά τις συγκεντρώσεις πλάσματος του δραστικού φαρμάκου μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση κάθε 4 ή 8 εβδομάδες.

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με CRVO στη μελέτη GALILEO, σε ασθενείς με DME στη μελέτη VIVID^{DME}, και σε ασθενείς με μυωπική CNV στη μελέτη MYRROR.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μη κλινικές μελέτες σχετικά με την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, διαπιστώθηκαν μόνο σε συστηματική έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν σημαντικά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση στην προοριζόμενη κλινική δόση, υποδηλώνοντας μικρή συσχέτιση με την κλινική χρήση.

Παρατηρήθηκαν διαβρώσεις και εξελκώσεις του αναπνευστικού επιθηλίου στις ρινικές κόγχες σε πιθήκους στους οποίους έγινε ενδοϋαλοειδική χορήγηση αφλιβερσέπτης, με συστηματική έκθεση πάνω από τη μέγιστη έκθεση του ανθρώπου. Η συστηματική έκθεση με βάση την C_{max} και AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη ήταν περίπου 200 και 700 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση 2 mg. Στο ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) των 0,5 mg/οφθαλμό στους πιθήκους, η συστηματική έκθεση ήταν 42 και 56 φορές υψηλότερη με βάση την C_{max} και AUC, αντίστοιχα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο δράση της αφλιβερσέπτης.

Μια επίδραση της αφλιβερσέπτης στην ενδομήτρια ανάπτυξη καταδείχθηκε σε μελέτες της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε έγκυα κουνέλια με ενδοφλέβια (3 έως 60 mg/kg) καθώς και υποδόρια (0,1 έως 1 mg/kg) χορήγηση. Το επίπεδο NOAEL της μητέρας ήταν στη δόση των 3 mg/kg ή 1 mg/kg, αντίστοιχα. NOAEL για την επίδραση στην ανάπτυξη δεν αναγνωρίστηκε. Στη δόση του 0,1 mg/kg, η συστηματική έκθεση με βάση την C_{max} και τη σωρευτική AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη ήταν περίπου 17 και 10 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση των 2 mg.

Οι επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα αξιολογήθηκαν ως μέρος μιας 6μηνιαίας μελέτης σε πιθήκους με ενδοφλέβια χορήγηση αφλιβερσέπτης σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 3 έως 30 mg/kg. Παρατηρήθηκε απουσία ή ακανόνιστη εμμηνορρυσία με μεταβολές στα επίπεδα των θηλυκών ορμονών αναπαραγωγής και μεταβολές στη μορφολογία και κινητικότητα του σπέρματος, σε όλα τα επίπεδα δόσης. Με βάση την C_{max} και AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη που παρατηρήθηκαν στην ενδοφλέβια δόση των 3 mg/kg, η συστηματική έκθεση ήταν περίπου 4.900 και 1.500 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από την έκθεση που παρατηρήθηκε στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση 2 mg. Όλες οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 20

Δισόξινο φωσφορικό νάτριο, μονοϋδρικό (για ρύθμιση του pH)

Όξινο φωσφορικό δινάτριο, επταϋδρικό (για ρύθμιση του pH)

Χλωριούχο νάτριο

Σακχαρόζη

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Πριν από τη χρήση, η κλειστή κυψέλη του Eylea μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25° C) μέχρι 24 ώρες. Μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου, προχωρήστε σε διαδικασία υπό άσηπτες συνθήκες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

100 μικρολίτρα διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (ελαστομερές ελαστικό), και βελόνα με φίλτρο 18 G. Μέγεθος συσκευασίας του 1 τεμαχίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση μόνο σε έναν οφθαλμό.

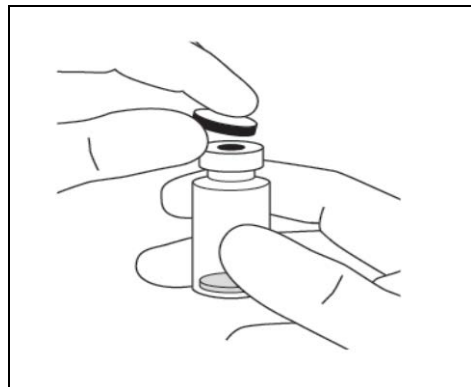
Δεδομένου ότι το φιαλίδιο περιέχει περισσότερο όγκο (100 μικρολίτρα) περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση (50 μικρολίτρα), ένα μέρος του όγκου που περιέχεται στο φιαλίδιο θα πρέπει να απορριφθεί πριν από τη χορήγηση.

Το διάλυμα θα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη και/ή αποχρωματισμό ή για κάθε μεταβολή της φυσικής εμφάνισης πριν από τη χρήση. Σε περίπτωση που παρατηρείται κάτι από τα παραπάνω, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

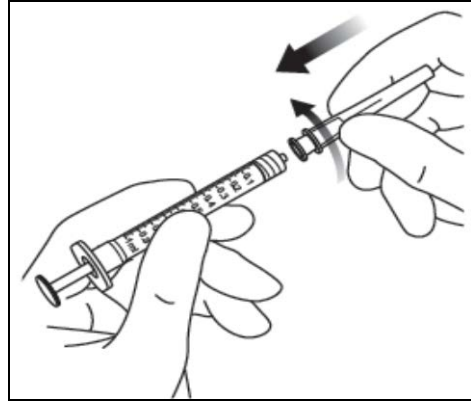
Για την ενδοϋαλοειδική ένεση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί βελόνα ένεσης 30 G x ½ inch.

Οδηγίες για τη χρήση του φιαλιδίου:

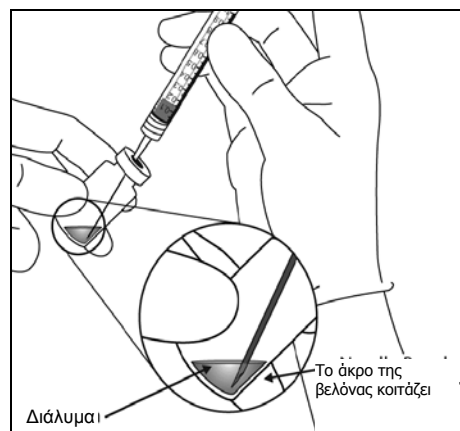
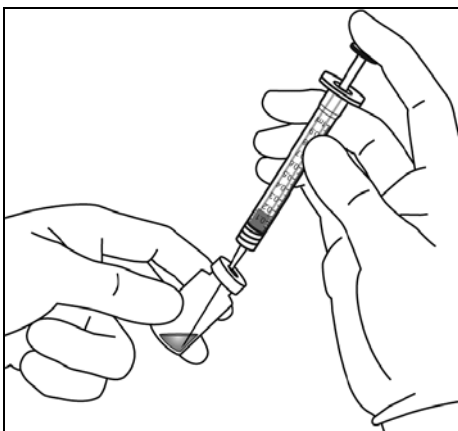
1. Αφαιρέστε το πλαστικό πώμα και απολυμάνετε το εξωτερικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου.



2. Συνδέστε τη βελόνα με φίλτρο 18 G, 5 micron που παρέχεται στο κουτί σε μια αποστειρωμένη σύριγγα Luer-lock του 1 ml.

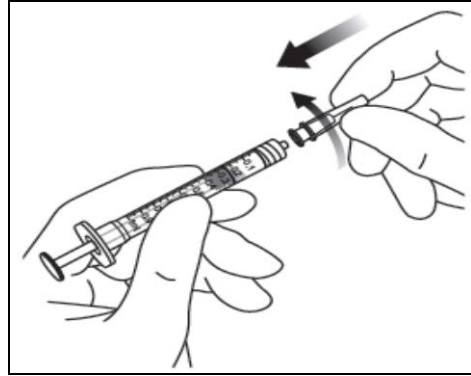


3. Σπρώξτε τη βελόνα αναρρόφησης μέσα στο κέντρο του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου μέχρι η βελόνα να εισαχθεί εντελώς μέσα στο φιαλίδιο και το άκρο της να αγγίξει τον πυθμένα του φιαλιδίου.
4. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αντλήστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του Eylea μέσα στη σύριγγα, διατηρώντας το φιαλίδιο σε όρθια θέση, ελαφρώς κεκλιμένο για να διευκολύνετε την πλήρη άντληση. Για την αποτροπή της εισαγωγής αέρα, επιβεβαιώστε ότι το άκρο της βελόνας με φίλτρο είναι βυθισμένο μέσα στο υγρό. Συνεχίστε να γέρνετε το φιαλίδιο κατά την άντληση κρατώντας το άκρο της βελόνας με φίλτρο βυθισμένο μέσα στο υγρό.

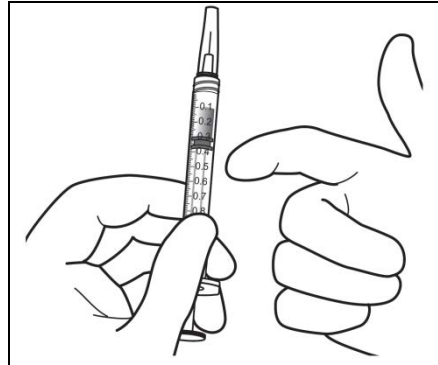


5. Βεβαιωθείτε ότι η ράβδος του εμβόλου έχει τραβηχτεί επαρκώς προς τα πίσω κατά την εκκένωση του φιαλιδίου, έτσι ώστε να αδειάσει πλήρως η βελόνα.
6. Αφαιρέστε τη βελόνα με φίλτρο και απορρίψτε την με σωστό τρόπο. Σημείωση: Η βελόνα με φίλτρο δεν προορίζεται για να χρησιμοποιείται για ενδοϋαλοειδική ένεση.

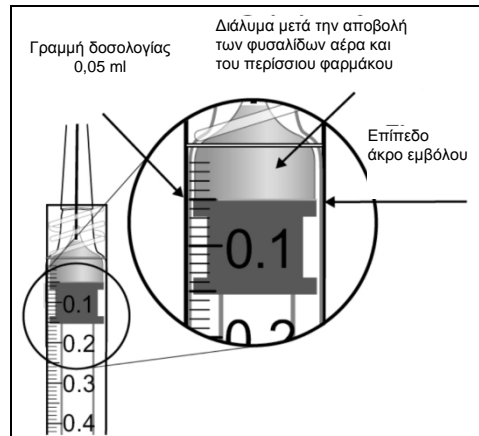
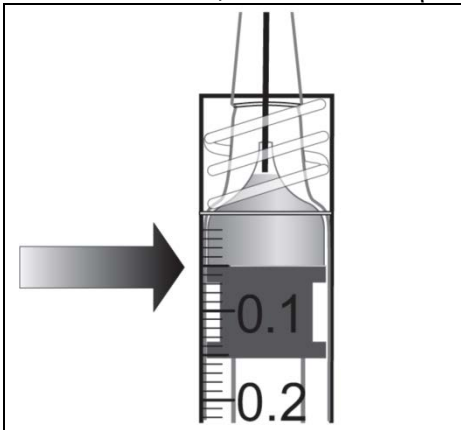
7. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, περιστρέψτε σταθερά μια βελόνα ένεσης 30 G x ½ inch. στο άκρο Luer-lock της σύριγγας.



8. Κρατώντας τη σύριγγα με τη βελόνα να κοιτάζει προς τα πάνω, ελέγξτε τη σύριγγα για φυσαλίδες. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες, κτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάκτυλό σας μέχρι όλες οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος.



9. Εξαλείψτε όλες τις φυσαλίδες και αποβάλλετε την περίσσεια του φαρμακευτικού προϊόντος, πιέζοντας αργά το έμβολο, έτσι ώστε το άκρο του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη γραμμή που υποδεικνύει 0,05 ml επάνω στη σύριγγα.



10. Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από ένα φιαλίδιο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης ή επακόλουθης φλεγμονής.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/797/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Ιουλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικής δραστικής ουσίας

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, New York 12144
Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bayer AG
Mullerstraße 178
13353 Berlin
Γερμανία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την κατάθεση εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη αναθεώρηση έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως καταγράφονται λεπτομερώς στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1 της άδειας κυκλοφορίας έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

• **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ έχει συμφωνήσει να παράσχει ευρωπαϊκό εκπαιδευτικό υλικό για το Eylea. Πριν από την κυκλοφορία και κατά τη διάρκεια ζωής του προϊόντος ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) του κάθε Κράτους Μέλους θα συμφωνήσει για το τελικό εκπαιδευτικό υλικό με την κάθε Εθνική Αρχή Υγείας.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διασφαλίζει, σε συνέχεια συζητήσεων και συμφωνίας με τις Εθνικές Αρχές Υγείας σε κάθε Κράτος Μέλος που το Eylea κυκλοφορεί, ότι θα παρέχεται σε όλες τις οφθαλμολογικές κλινικές, που το Eylea αναμένεται να χρησιμοποιηθεί, επικαιροποιημένο πακέτο πληροφοριών για τον ιατρό που θα περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Πληροφορίες που αφορούν τους ιατρούς
- Μαγνητοσκόπηση της διαδικασίας ενδοϋαλοειδικής ένεσης
- Εικονόγραμμα της διαδικασίας ενδοϋαλοειδικής ένεσης
- Πακέτα πληροφοριών για τον ασθενή

Οι πληροφορίες για τον ιατρό στο εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να περιέχουν τα παρακάτω ουσιώδη στοιχεία:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Ποιοί θα πρέπει να θεραπεύονται με το Eylea
- Τεχνικές αποστείρωσης, περιλαμβανομένης της περιοφθαλμικής και οφθαλμικής αποστείρωσης, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος λοίμωξης
- Χρήση αντιβιοτικών σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες
- Χρήση ιωδιούχου ποβιδόνης ή ισοδυνάμου
- Τεχνικές για ενδοϋαλοειδική ένεση
- Επιβεβαίωση ότι το φιαλίδιο προορίζεται μόνο για μία χρήση
- Η ανάγκη για την αποβολή περίσσειας όγκου από τη σύριγγα πριν από την ένεση Eylea για την αποφυγή υπερδοσολογίας
- Παρακολούθηση των ασθενών μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης της οπτικής οξύτητας και αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά την ένεση
- Βασικά σημεία και συμπτώματα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με ενδοϋαλοειδική ένεση συμπεριλαμβανομένης της ενδοφθάλμιτιδας, της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, της ρήξης του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και του καταρράκτη
- Χειρισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με ενδοϋαλοειδική ένεση
- Γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λάβουν αποτελεσματική αντισύλληψη και οι έγκυες γυναίκες δε θα πρέπει να λάβουν το Eylea.
- Το Eylea δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα

διακοπεί ο θηλασμός ή θα αποφευχθεί η θεραπεία με Eylea, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα

Το πακέτο ενημέρωσης των ασθενών του εκπαιδευτικού υλικού περιλαμβάνει ένα ενημερωτικό εγχειρίδιο ασθενούς και ένα ακουστικό δίσκο (CD), τα οποία περιέχουν τις ακόλουθες ουσιαστικές πληροφορίες:

- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
 - Ποιοί θα πρέπει να θεραπεύονται με το Eylea
 - Πώς να προετοιμασθεί για τη θεραπεία με Eylea
 - Ποια είναι τα βήματα που ακολουθούν τη θεραπεία με Eylea
 - Βασικά σημεία και συμπτώματα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένης της ενδοφθαλμίτιδας, της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, της ρήξης του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και του καταρράκτη
 - Πότε να αναζητήσει επείγουσα φροντίδα από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης
 - Γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λάβουν αποτελεσματική αντισύλληψη και οι έγκυες γυναίκες δε θα πρέπει να λάβουν το Eylea.
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES) Διεξαγωγή μετεγκριτικής τυχαιοποιημένης μελέτης σε ασθενείς με νεοαγγειακής (υγρού τύπου) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (AMD) με πρωτεύοντα στόχο τη σύγκριση του σταθερού δοσολογικού σχήματος ενέσεων κάθε 8 εβδομάδες με ένα δοσολογικό σχήμα ανταποκρινόμενο στις ανάγκες, με βάση οπτικές και ανατομικές παραμέτρους, βάσει εγκεκριμένου πρωτοκόλλου από τη CHMP.	Κατάθεση τελικής αναφοράς της μελέτης: 30 Νοεμβρίου 2021
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES) Διεξαγωγή παρεμβατικής μετεγκριτικής μελέτης αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας με πρωτεύοντα στόχο τη σύγκριση, μετά το πρώτο έτος θεραπείας με Eylea, του σταθερού δοσολογικού σχήματος ενέσεων κάθε 8 εβδομάδες (σύμφωνα με την έγκριση), με άλλα εναλλακτικά σχήματα πχ παρατεταμένα μεσοδαστήματα ενέσεων όπου τα παρατεταμένα διαστήματα θεραπείας να βασίζονται στις οπτικές και ανατομικές παραμέτρους (PRN και θεραπεία & επέκταση).	Κατάθεση τελικής αναφοράς της μελέτης: Νοέμβριος 2020

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ

Προγεμισμένη σύριγγα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eylea 40 mg/ ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Αφλιβερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Αφλιβερσέπτη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Πολυσορβικό 20

Όξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό (για ρύθμιση του pH)

Δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό (για ρύθμιση του pH)

Χλωριούχο νάτριο

Σακχαρόζη

Υδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 3.6 mg αφλιβερσέπτης σε 90 μικρολίτρα (40 mg / ml) σε ισο-ωσμωτικό διάλυμα.

Αποδίδει ποσότητα των 2 mg/0,05ml.

Περίσσεια όγκου πρέπει να αφαιρείται πριν από την ένεση.

1 προγεμισμένη σύριγγα (3,6 mg/90 μικρολίτρα)

Εφάπαξ δόση: 2mg/0,05ml

Η περίσσεια όγκου πρέπει να αφαιρείται.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοϋαλοειδική χορήγηση.

Για μία μόνο χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Ανοίγεται την αποστειρωμένη κυψέλη μόνο εντός της καθαρής αίθουσας χορήγησης.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στην κυψέλη της στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Πριν τη χρήση, η μη ανοιγμένη συσκευασία τύπου κυψέλης μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C) για έως και 24 ώρες.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/797/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμοτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

Προγεμισμένη σύριγγα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eylea 40 mg/ ml ενέσιμο διάλυμα

Αφλιβερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Αφλιβερσέπτη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 3,6 mg/90 μικρολίτρα (40 mg/ml) σε ισο-οσμωτικό διάλυμα. Αποδίδει μια μονή δόση των 2 mg/0,05 ml.

Περίσσεια όγκου πρέπει να αφαιρείται πριν από την ένεση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοϋαλοειδική χορήγηση.

Για μία μόνο χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Ανοίγετε την αποστειρωμένη κυψέλη μόνο εντός της καθαρής αίθουσας χορήγησης.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στην κυψέλη της στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Πριν τη χρήση, η μη ανοιγμένη συσκευασία τύπου κυψέλης μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C) για έως και 24 ώρες.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/797/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

Προγεμισμένη σύριγγα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Eylea 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
Αφλιβερσέπτη
Ενδοϋαλοειδική χορήγηση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Εφάπαξ δόση = 2 mg/50 μικρολίτρα
3,6 mg/ 90 μικρολίτρα

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ

Φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eylea 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο

Αφλιβερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Αφλιβερσέπτη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Πολυσορβικό 20

Όξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό (για ρύθμιση του pH)

Δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό (για ρύθμιση του pH)

Χλωριούχο νάτριο

Σακχαρόζη

Υδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο

Ένα φιαλίδιο περιέχει 4 mg αφλιβερσέπτης σε 100 μικρολίτρα (40 mg/ml) ισο-ωσμωτικού διαλύματος.

Αποδίδει μια μονή δόση των 2 MG/0,05 ml.

Η περίσσεια όγκου πρέπει να αφαιρείται πριν από την ένεση.

1 φιαλίδιο (4 mg/0,1 ml)

18G βελόνα με φίλτρο

Μονή δόση: 2 mg/0,05 ml

Η περίσσεια όγκου πρέπει να αφαιρείται.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοϋαλοειδική χορήγηση.

Φιαλίδιο για μία χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Πριν τη χρήση, το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C) για έως και 24 ώρες.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/797/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

Φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Eylea 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
Αφλιβερσέπτη
Ενδοϋαλοειδική χορήγηση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Μονή δόση = 2 mg / 50 μικρολίτρα
Εξαγωγίμο περιεχόμενο = 4 mg/ 100 μικρολίτρα

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Eylea 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα Αφλιβερσέπτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Eylea και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Eylea
3. Πώς χορηγείται το Eylea
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Eylea
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Eylea και ποια είναι η χρήση του

Το Eylea είναι ένα διάλυμα που χορηγείται με ένεση μέσα στο μάτι στους ενήλικες για τη θεραπεία καταστάσεων του ματιού που ονομάζονται

- νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (υγρού τύπου AMD),
- διαταραχή της όρασης από δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας που οφείλεται σε απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κλαδικής RVO (BRVO) ή κεντρικής RVO (CRVO)),
- μειωμένη όραση λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME),
- μειωμένη όραση λόγω μυωπικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης (μυωπική CNV).

Η αφλιβερσέπτη (aflibercept), η δραστική ουσία του Eylea, αποκλείει τη δραστηριότητα μιας ομάδας παραγόντων, που είναι γνωστοί ως VEGF-A (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A) και PlGF (πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας).

Σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD και μυωπική CNV, αυτοί οι παράγοντες, όταν βρίσκονται σε αυξημένη ποσότητα, συσχετίζονται στο μη φυσιολογικό σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων στο μάτι. Αυτά τα νέα αιμοφόρα αγγεία μπορούν να προκαλέσουν τη διαρροή συστατικών αίματος μέσα στο μάτι και επακόλουθη βλάβη των ιστών του ματιού που είναι υπεύθυνοι για την όραση.

Σε ασθενείς με CRVO, συμβαίνει απόφραξη στο κύριο αιμοφόρο αγγείο που μεταφέρει αίμα μακριά από τον αμφιβληστροειδή. Ως απάντηση, τα επίπεδα του VEGF αυξάνονται προκαλώντας τη διαρροή υγρού μέσα στον αμφιβληστροειδή και κατά συνέπεια οδηγούν σε εξοίδηση της ωχράς κηλίδας, (το τμήμα του αμφιβληστροειδούς που είναι υπεύθυνο για τη λεπτή όραση) κατάσταση που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας. Όταν η ωχρά κηλίδα γεμίζει με υγρό, η κεντρική όραση γίνεται θολή. Σε ασθενείς με BRVO, μια ή περισσότερες διακλαδώσεις του κύριου αιμοφόρου αγγείου που μεταφέρει το αίμα μακριά από τον αμφιβληστροειδή, εμποδίζεται. Ως επακόλουθο, τα επίπεδα VEGF

αυξάνονται προκαλώντας την διαρροή υγρού εντός του αμφιβληστροειδή και συνεπώς προκαλώντας οίδημα της ωχράς κηλίδας.

Το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας είναι το «φούσκωμα» του αμφιβληστροειδούς το οποίο συμβαίνει σε ασθενείς με διαβήτη λόγω διαρροής υγρού από τα αιμοφόρα αγγεία εντός της ωχράς κηλίδας. Η ωχρά κηλίδα είναι το τμήμα του αμφιβληστροειδούς υπεύθυνο για την καλή όραση. Όταν η ωχρά κηλίδα γεμίζει με υγρό, η κεντρική όραση γίνεται θολή.

Το Eylea έχει καταδειχθεί ότι σταματά την ανάπτυξη νέων μη φυσιολογικών αιμοφόρων αγγείων στο μάτι, τα οποία συχνά παρουσιάζουν διαρροή υγρού ή αιμορραγούν. Το Eylea μπορεί να βοηθήσει στη σταθεροποίηση και, σε πολλές περιπτώσεις, στη βελτίωση της απώλειας της όρασης που σχετίζεται με την υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να σας χορηγηθεί το Eylea

Δεν θα σας χορηγηθεί το Eylea:

- εάν είστε αλλεργικοί στην αφλιβερσέπτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενεργή ή ενδεχόμενη μόλυνση μέσα ή γύρω από το μάτι (οφθαλμική ή περιοφθαλμική λοίμωξη).
- εάν έχετε σοβαρή φλεγμονή του ματιού (που υποδεικνύεται από πόνο ή ερυθρότητα).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού λάβετε το Eylea:

- εάν έχετε γλαύκωμα.
- εάν έχετε ιστορικό λάμψεων ή εξιδρωμάτων στην όρασή σας και εάν έχετε μια ξαφνική αύξηση του μεγέθους και του αριθμού των εξιδρωμάτων.
- εάν πραγματοποιήθηκε ή είναι προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση στον οφθαλμό σας εντός των προηγούμενων ή των επόμενων τεσσάρων εβδομάδων.
- εάν έχετε σοβαρή μορφή CRVO ή BRVO (ισχαιμική CRVO ή BRVO), η θεραπεία με το Eylea δε συνιστάται.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να γνωρίζετε ότι

- η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea όταν χορηγείται και στους δύο οφθαλμούς ταυτόχρονα δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά και εάν γίνει χρήση με αυτό τον τρόπο μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος να παρουσιαστούν γενικά ανεπιθύμητες ενέργειες.
- οι ενέσεις με το Eylea μπορούν να προκαλέσουν μια αύξηση στην πίεση του ματιού (ενδοφθάλμια πίεση) σε ορισμένους ασθενείς εντός 60 λεπτών από την ένεση. Ο γιατρός σας θα παρακολουθήσει την πίεση του ματιού μετά την ένεση.
- εάν αναπτύξετε μια μόλυνση ή φλεγμονή στο εσωτερικό του ματιού (ενδοφθαλμίτιδα) ή άλλες επιπλοκές, μπορεί να εμφανίσετε οφθαλμικό πόνο ή αυξημένη δυσφορία, επιδεινούμενη ερυθρότητα του ματιού, θολή ή μειωμένη όραση, και αυξημένη ευαισθησία στο φως. Οποιαδήποτε συμπτώματα είναι σημαντικό να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν όσο το δυνατόν συντομότερα.
- ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν έχετε άλλους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα ρήξης ή αποκόλλησης σε μιας εκ τω στιβάδων στο πίσω μέρος του οφθαλμού (αποκόλληση αμφιβληστροειδούς ή ρήξη και ρήξη ή αποκόλληση του μελαγχρού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, οπότε σε αυτή την περίπτωση το Eylea θα πρέπει να χορηγηθεί με προσοχή.
- το Eylea δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το αγέννητο βρέφος.

- οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις επιπλέον μήνες μετά την τελευταία ένεση του Eylea.

Η συστηματική χρήση αναστολέων του VEGF, παρόμοιων ουσιών με εκείνες που περιέχει το Eylea, σχετίζεται δυνητικά με τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων του αίματος οι οποίοι φράζουν τα αιμοφόρα αγγεία (περιστατικά θρομβοεμβολικών αρτηριακών επεισοδίων) που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Θεωρητικά υπάρχει ένας κίνδυνος τέτοιων συμβάντων μετά την ένεση του Eylea στο μάτι. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια στη θεραπεία ασθενών με CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV οι οποίοι έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ελαφρύ εγκεφαλικό (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) ή καρδιακή προσβολή εντός των προηγούμενων 6 μηνών. Εάν κάποιο από αυτά σας αφορά, το Eylea θα χορηγηθεί με προσοχή.

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία

- ασθενών με DME λόγω διαβήτη τύπου I.
- διαβητικών με πολύ υψηλές μέσες τιμές σακχάρου του αίματος (HbA1c άνω του 12%).
- διαβητικών με μια πάθηση των οφθαλμών που προκαλείται από το διαβήτη η οποία ονομάζεται παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Δεν υπάρχει εμπειρία στη θεραπεία

- ασθενών με οξείες λοιμώξεις.
- ασθενών με άλλες παθήσεις των οφθαλμών όπως αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπή της ωχράς κηλίδας.
- διαβητικών με μη ελεγχόμενη, υψηλή αρτηριακή πίεση.
- μη Ασιατών ασθενών με μυωπική CNV.
- ασθενών οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για μυωπική CNV.
- ασθενών με βλάβες έξω από το κεντρικό σημείο της ωχράς κηλίδας (εξωβοθρικές βλάβες) για μυωπική CNV.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά, ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη αυτήν την έλλειψη πληροφοριών όταν σας χορηγήσει θεραπεία με το Eylea.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Eylea σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει μελετηθεί καθώς η υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV είναι παθήσεις που προσβάλλουν κυρίως τους ενήλικες. Συνεπώς η χρήση του δεν αφορά (ή δεν απευθύνεται σε) αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Eylea

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις επιπλέον μήνες μετά την τελευταία ένεση του Eylea.
- Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Eylea σε έγκυες γυναίκες. Το Eylea δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο. Εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, συζητήστε για το θέμα αυτό με τον γιατρό σας πριν τη θεραπεία με το Eylea.
- Το Eylea δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, καθώς δεν είναι γνωστό εάν το Eylea περνά στο ανθρώπινο γάλα. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Eylea.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μετά την ένεσή σας με το Eylea, μπορεί να εμφανίσετε ορισμένες προσωρινές διαταραχές της όρασης. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές για όσο χρονικό διάστημα διαρκούν αυτές οι διαταραχές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Eylea

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Eylea

Ένας γιατρός έμπειρος στη χορήγηση ενέσεων στο μάτι θα κάνει την ένεση του Eylea μέσα στο μάτι σας υπό άσηπτες (καθαρές και με αποστείρωση) συνθήκες.

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg αφλιβερσέπτης (50 μικρολίτρα).

Το Eylea χορηγείται ως ένεση μέσα στο μάτι σας (ενδοϋαλοειδική ένεση).

Πριν την ένεση, ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει απολυμαντικό οφθαλμικό διάλυμα για να καθαρίσει το μάτι σας προσεκτικά, έτσι ώστε να αποφευχθεί η μόλυνση. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει επίσης ένα τοπικό αναισθητικό για να ελαττώσει ή να αποτρέψει τον πόνο που ίσως σας προκαλέσει η ένεση.

Υγρού τύπου AMD

Οι ασθενείς με υγρού τύπου AMD θα λαμβάνουν θεραπεία με μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικές δόσεις και στη συνέχεια με μία ακόμα ένεση μετά από άλλους δύο μήνες.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το μεσοδιάστημα της θεραπείας ανάμεσα στις ενέσεις μπορεί να διατηρηθεί για κάθε δύο μήνες ή θα πρέπει σταδιακά να επεκταθεί σε μεσοδιαστήματα των 2- ή 4-εβδομάδων εφόσον η κατάστασή σας έχει σταθεροποιηθεί. Εάν η κατάστασή σας επιδεινωθεί, το μεσοδιάστημα ανάμεσα τις ενέσεις μπορεί να ελαχιστοποιηθεί, αλλά όχι λιγότερο δύο μήνες κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

Εκτός εάν παρουσιάσετε κάποιο πρόβλημα ή σας συμβουλέψει διαφορετικά ο γιατρός σας, δεν υπάρχει ανάγκη από εσάς να επισκεφτείτε το γιατρό σας στην περίοδο μεταξύ των ενέσεων.

Δευτεροπαθές Οίδημα της Ωχράς Κηλίδας από CRVO

Ο γιατρός σας θα καθορίσει το πιο αποτελεσματικό θεραπευτικό πρόγραμμα για εσάς. Θα ξεκινήσετε τη θεραπεία σας με μια σειρά από μηνιαίες ενέσεις Eylea.

Το χρονικό διάστημα ανάμεσα σε δυο ενέσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερα από ένα μήνα.

Εάν η κατάστασή σας δεν βελτιωθεί μετά τους πρώτους τρεις μήνες θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία με το Eylea.

Όταν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι η κατάστασή σας παραμένει σταθερή για τρεις μήνες υπο θεραπεία, η θεραπεία μπορεί να σταματήσει. Εάν κριθεί απαραίτητο, τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας μπορεί να επεκταθούν πέραν του ενός μηνός. Εάν η κατάστασή σας αρχίσει να επιδεινώνεται μετά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να γίνει επανάληψη της θεραπείας.

Συνήθως, ο γιατρός σας θα σας εξετάζει κατά τη διάρκεια των επισκέψεων της ένεσης. Εάν τα μεσοδιαστήματα των θεραπειών είναι μεγαλύτερα από ένα μήνα, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας εξετάζει συχνότερα. Θα χρειαστεί, στην περίπτωση αυτή, να κάνετε επιπρόσθετα ραντεβού για εξετάσεις με το γιατρό σας μεταξύ των ενέσεων.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO (κλαδική RVO ή κεντρική RVO)

Ο γιατρός σας θα καθορίσει το πιο αποτελεσματικό θεραπευτικό πρόγραμμα για εσάς. Θα ξεκινήσετε τη θεραπεία σας με μια σειρά από μηνιαίες ενέσεις Eylea.

Τα χρονικά διαστήματα ανάμεσα σε δυο ενέσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερα από ένα μήνα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με το Eylea εάν δεν επωφελείστε από αυτή.

Η θεραπεία σας θα συνεχιστεί με μηνιαίες ενέσεις μέχρι να σταθεροποιηθεί η κατάστασή σας.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία και πιθανώς να συνεχίσει τη θεραπεία αυξάνοντας σταδιακά τα μεσοδιαστήματα ανάμεσα στις ενέσεις προκειμένου να διατηρήσει μια σταθερή κατάσταση. Εάν η κατάστασή σας αρχίσει να επιδεινώνεται μετά την παράταση των μεσοδιαστημάτων θεραπείας, ο γιατρός σας θα μειώσει τα διαστήματα αντίστοιχα.

Ανάλογα με την ανταπόκριση που θα έχετε στη θεραπεία ο γιατρός σας θα αποφασίσει το πρόγραμμα παρακολούθησης σχετικά με τις εξετάσεις και θεραπείες σας.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας (DME)

Οι ασθενείς με DME θα λαμβάνουν θεραπεία με μία ένεση ανά μήνα για τις πρώτες πέντε διαδοχικές δόσεις και στη συνέχεια με μία ένεση κάθε δύο μήνες στο εξής.

Εκτός εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε προβλήματα ή σας συμβουλευθεί διαφορετικά ο γιατρός σας, δεν υπάρχει ανάγκη να επισκεφθείτε τον γιατρό σας μεταξύ των ενέσεων.

Μετά τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας με το Eylea, το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να επεκταθεί, με βάση την εξέταση του γιατρού σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με το πρόγραμμα για τις εξετάσεις παρακολούθησης.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με το Eylea εάν θεωρεί ότι δεν ωφελείστε από τη συνεχιζόμενη θεραπεία.

Μυωπική CNV

Οι ασθενείς με μυωπική CNV υποβάλλονται σε θεραπεία με μια εφάπαξ ένεση. Θα λάβετε περαιτέρω ενέσεις μόνο εάν οι εξετάσεις του γιατρού σας αποκαλύψουν ότι η κατάστασή σας δεν έχει βελτιωθεί.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο ενέσεων δεν πρέπει να είναι μικρότερο του ενός μηνός.

Εάν η κατάστασή σας εξαφανιστεί και στη συνέχεια επανεμφανιστεί, ο γιατρός σας μπορεί να αρχίσει ξανά τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με το πρόγραμμα για εξετάσεις παρακολούθησης.

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Eylea

Κλείστε ένα νέο ραντεβού για εξέταση και χορήγηση της ένεσης.

Διακοπή της θεραπείας με το Eylea

Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας προτού διακόψετε τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Είναι δυνατόν να παρουσιαστούν **αλλεργικές αντιδράσεις** (υπερευαισθησία). **Αυτές μπορεί να είναι σοβαρές και απαιτείται να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως.**

Με τη χορήγηση του Eylea, μπορεί να παρουσιαστούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τους οφθαλμούς λόγω της διαδικασίας της ένεσης. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι **σοβαρές** και περιλαμβάνουν **τύφλωση, σοβαρή λοίμωξη ή φλεγμονή στο εσωτερικό του οφθαλμού** (ενδοφθαλμίτιδα), **αποκόλληση, ρήξη ή αιμορραγία της φωτο-ευαίσθητης στιβάδος στο πίσω μέρος του οφθαλμού** (αποκόλληση ή ρήξη του αμφιβληστροειδούς), **θόλωση του φακού** (καταρράκτης), **αιμορραγία του οφθαλμού** (αιμορραγία του υαλώδους σώματος), **αποκόλληση της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού από τον αμφιβληστροειδή** (αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος) και **αύξηση της πίεσης μέσα στον οφθαλμό**, βλ. παράγραφο 2. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τους οφθαλμούς παρατηρήθηκαν σε λιγότερες από 1 στις 1.900 ενέσεις στις κλινικές μελέτες.

Εάν έχετε ξαφνική μείωση της όρασης ή αύξηση του πόνου και ερυθρότητα στους οφθαλμούς μετά από την ένεση **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.**

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν

Ακολουθεί ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε ότι δυνητικά σχετίζονται με τη διαδικασία της ένεσης ή με το φάρμακο. Μπορεί να μην παρουσιάσετε καμία από αυτές. Πάντοτε να συζητάτε οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- επιδείνωση της όρασης
- κόκκινα μάτια προκαλούμενα από αιμορραγία μικρών αιμοφόρων αγγείων στις εξωτερικές στοιβάδες του οφθαλμού
- πόνος στον οφθαλμό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- αποκόλληση ή ρήξη ενός εκ των στιβάδων στο πίσω μέρος του οφθαλμού, που προκαλεί λάμψεις φωτός με κινούμενα στίγματα και μερικές φορές οδηγεί σε απώλεια όρασης (ρήξη* /αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς*, αποκόλληση /ρήξη του αμφιβληστροειδούς)
 - εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς (προκαλεί διαταραχή της όρασης)
 - αιμορραγία του οφθαλμού (αιμορραγία στο υαλοειδές σώμα)
 - ορισμένες μορφές θόλωσης του φακού (καταρράκτης)
 - αύξηση της πίεσης του οφθαλμού
 - κινούμενα στίγματα στην όραση (εξιδρώματα)
 - αποκόλληση της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού από τον αμφιβληστροειδή (αποκόλληση του υαλοειδούς που οδηγεί σε λάμψεις φωτός και εξιδρώματα)
 - αίσθηση ότι υπάρχει κάτι μέσα στο μάτι
 - αυξημένη παραγωγή δακρύων
 - πρήξιμο του βλεφάρου
 - αιμορραγία στο σημείο της ένεσης
 - ερυθρότητα του ματιού
- * Καταστάσεις γνωστές ως σχετιζόμενες με την υγρού τύπου AMD. Παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)**
 - σοβαρή φλεγμονή ή λοίμωξη μέσα στο μάτι (ενδοφθαλμίτιδα)
 - φλεγμονή της ίριδας του ματιού ή άλλων σημείων του οφθαλμού (ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, «πρωτεϊνική ομίχλη» του προσθίου θαλάμου)
 - παράξενη αίσθηση στο μάτι
 - ερεθισμός του βλεφάρου
 - οίδημα στην πρόσθια στοιβάδα του βολβού (του κερατοειδούς)
- ** Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, φαγούρα (κνησμός), ερυθρά εξανθήματα (κνίδωση) και μερικές περιπτώσεις σοβαρών αλλεργικών (αναφυλακτική / αναφυλακτοειδής) αντιδράσεων.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- τύφλωση
- θόλωση των φακών λόγω τραυματισμού (τραυματικός καταρράκτης)
- φλεγμονή της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού
- πύον στο μάτι

Στις κλινικές δοκιμές, υπήρξε μια αύξηση των περιστατικών αιμορραγίας από μικρά αιμοφόρα αγγεία στις εξωτερικές στοιβάδες του οφθαλμού (αιμορραγία του επιπεφυκότα) σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD που λάμβαναν αντιπηκτικά. Η αύξηση αυτών των περιστατικών ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που θεραπεύονταν με ρανιμπιζουμάβη και Eylea.

Η συστηματική χρήση αναστολέων του VEGF, ουσιών παρόμοιων με εκείνες που περιέχονται στο Eylea, δυνητικά σχετίζεται με τον κίνδυνο θρόμβων αίματος που φράσσουν τα αιμοφόρα αγγεία (αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων) που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος τέτοιων επεισοδίων μετά την ένεση του Eylea μέσα στον οφθαλμό.

Όπως και με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσολογικής αντίδρασης (σχηματισμός αντισωμάτων) με το Eylea.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε

επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Eylea

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ / EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.
- Πριν τη χρήση, η μη ανοιγμένη κυψέλη μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) για έως και 24 ώρες.
- Φυλάσσετε την κυψέλη με την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί της για να προστατεύεται από το φως.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eylea

- Η δραστική ουσία είναι: αφλιβερσέπτη. Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 90 μικρολίτρα, ισοδύναμα σε 3,6 mg αφλιβερσέπτης. Μια προγεμισμένη σύριγγα παρέχει μια δόση 2 mg αφλιβερσέπτης σε 50 μικρολίτρα.
- Τα άλλα συστατικά είναι: πολυσορβικό 20, δισόξινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό (για ρύθμιση του pH), όξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό (για ρύθμιση του pH), χλωριούχο νάτριο, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Eylea και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Eylea είναι ένα ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο) σε μια προγεμισμένη σύριγγα (3,6 mg/90 μικρολίτρα). Το διάλυμα είναι άχρωμο έως υποκίτρινο.

Μέγεθος συσκευασίας του 1 τεμαχίου.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 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

Lietuva

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(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) 118 206 3000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μόνο ενός οφθαλμού. Μην ανοίγετε την αποστειρωμένη προγεμισμένη κυψέλη εκτός της καθαρής αίθουσας χορήγησης.

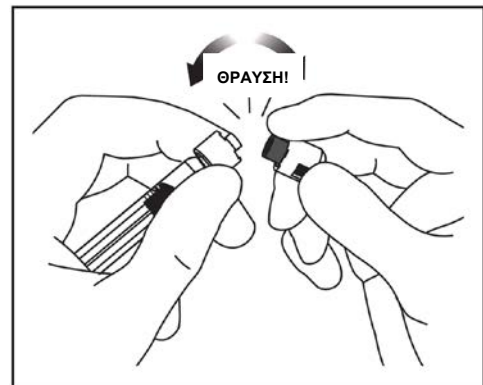
Το διάλυμα θα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη και/ή αποχρωματισμό ή για κάθε μεταβολή της φυσικής εμφάνισης πριν από τη χρήση. Σε περίπτωση που παρατηρείται κάτι από τα παραπάνω, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Πριν τη χρήση, η μη ανοιγμένη συσκευασία τύπου κυψέλης του Eylea μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) για έως και 24 ώρες. Μετά το άνοιγμα της κυψέλης, προχωρήστε με τη διαδικασία υπό άσηπτες συνθήκες.

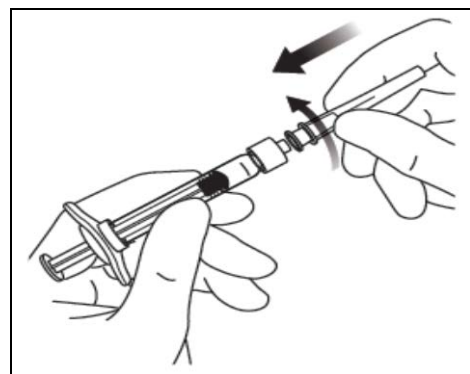
Για την ενδοϋαλοειδική ένεση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί βελόνα ένεσης 30 G x ½ in.

Οδηγίες χρήσης της προγεμισμένης σύριγγας:

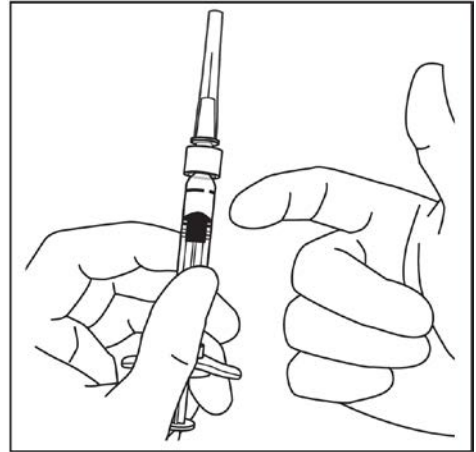
1. Όταν είστε έτοιμοι να χορηγήσετε το Eylea, ανοίξτε το κουτί και βγάλτε την αποστειρωμένη συσκευασία τύπου κυψέλης. Ξεκολλήστε προσεκτικά τη συσκευασία τύπου κυψέλης για να την ανοίξετε, διασφαλίζοντας τη στειρότητα των περιεχομένων της. Φυλάξτε τη σύριγγα στον αποστειρωμένο δίσκο μέχρι να είστε έτοιμοι για τη συναρμολόγηση.
2. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, βγάλτε τη σύριγγα από την αποστειρωμένη συσκευασία τύπου κυψέλης.
3. Για να αφαιρέσετε το πάμα της σύριγγας, κρατήστε τη σύριγγα με το ένα χέρι ενώ χρησιμοποιείτε το άλλο χέρι για να κρατήσετε το πάμα της σύριγγας με τον αντίχειρα και το δείκτη. Παρακαλούμε προσέξτε: Πρέπει να αποσπάσετε (μην περιστρέψετε ή συστρέψετε) το πάμα της σύριγγας.



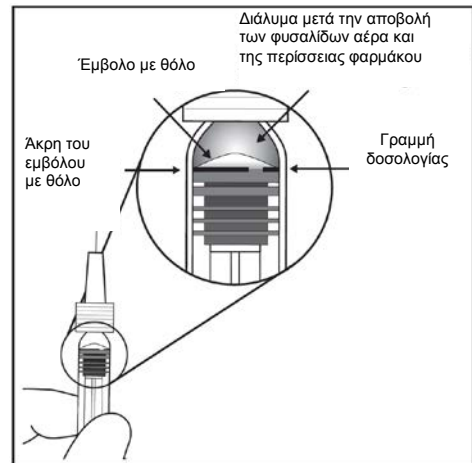
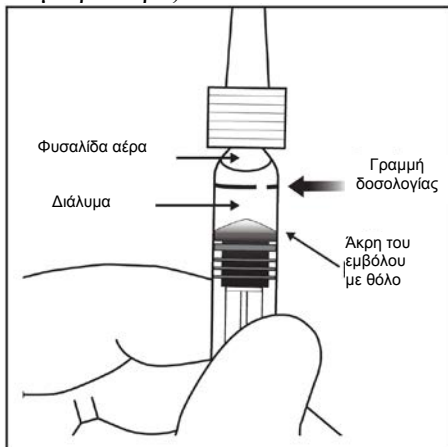
4. Για να μην επηρεαστεί αρνητικά η στειρότητα του προϊόντος, μην τραβήξετε το έμβολο προς τα πίσω.
5. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, περιστρέψτε σταθερά τη βελόνα ένεσης επάνω στο άκρο Luer-lock της σύριγγας.



6. Κρατώντας τη σύριγγα με τη βελόνα να κοιτάζει προς τα πάνω, ελέγξτε τη σύριγγα για φυσαλίδες. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες, κτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάκτυλό σας μέχρι όλες οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος.



7. Εξαλείψετε όλες τις φυσαλίδες και αποβάλλετε την περίσσεια του φαρμακευτικού προϊόντος, πιέζοντας αργά το έμβολο για να ευθυγραμμίσετε την κυλινδρική βάση του θλωτού άκρου του εμβόλου με τη μαύρη γραμμή δοσολογίας στη σύριγγα (ποσότητα που ισοδυναμεί με 50 μικρολίτρα).



8. Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από μια προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης ή επακόλουθης φλεγμονής.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Eylea 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε ένα φιαλίδιο Αφλιβερσέπτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Eylea και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Eylea
3. Πώς χορηγείται το Eylea
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Eylea
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Eylea και ποια είναι η χρήση του

Το Eylea είναι ένα διάλυμα που χορηγείται με ένεση μέσα στο μάτι στους ενήλικες για τη θεραπεία καταστάσεων του ματιού που ονομάζονται

- νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (υγρού τύπου AMD,
- διαταραχή της όρασης από δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας που οφείλεται σε απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κλαδικής RVO(BRVO)ή κεντρικής RVO (CRVO)),
- μειωμένη όραση λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME),
- μειωμένη όραση λόγω μυωπικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης (μυωπική CNV).

Η αφλιβερσέπτη (aflibercept), η δραστική ουσία του Eylea, αποκλείει τη δραστηριότητα μιας ομάδας παραγόντων, που είναι γνωστοί ως VEGF-A (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A) και PlGF (πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας).

Σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD μυωπική CNV αυτοί οι παράγοντες, όταν βρίσκονται σε αυξημένη ποσότητα, συσχετίζονται στο μη φυσιολογικό σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων στο μάτι. Αυτά τα νέα αιμοφόρα αγγεία μπορούν να προκαλέσουν τη διαρροή συστατικών αίματος μέσα στο μάτι και την επακόλουθη βλάβη των ιστών του ματιού που είναι υπεύθυνοι για την όραση.

Σε ασθενείς με CRVO, συμβαίνει απόφραξη στο κύριο αιμοφόρο αγγείο που μεταφέρει αίμα μακριά από τον αμφιβληστροειδή. Ως απάντηση, τα επίπεδα του VEGF αυξάνονται προκαλώντας τη διαρροή υγρού μέσα στον αμφιβληστροειδή και κατά συνέπεια οδηγούν σε εξοίδηση της ωχράς κηλίδας, (το τμήμα του αμφιβληστροειδούς που είναι υπεύθυνο για τη λεπτή όραση), κατάσταση που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας. Όταν η ωχρά κηλίδα γεμίζει με υγρό, η κεντρική όραση γίνεται θολή.

Σε ασθενείς με BRVO, μια ή περισσότερες διακλαδώσεις του κύριου αιμοφόρου αγγείου που μεταφέρει το αίμα μακριά από τον αμφιβληστροειδή, εμποδίζεται. Ως επακόλουθο, τα επίπεδα VEGF αυξάνονται προκαλώντας την διαρροή υγρού εντός του αμφιβληστροειδή και συνεπώς προκαλώντας οίδημα της ωχράς κηλίδας.

Το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας είναι διόγκωση του αμφιβληστροειδούς το οποίο συμβαίνει σε ασθενείς με διαβήτη λόγω διαφυγής υγρού από τα αιμοφόρα αγγεία στο εσωτερικό της ωχράς κηλίδας. Η ωχρά κηλίδα είναι ένα τμήμα του αμφιβληστροειδούς υπεύθυνο για την καλή όραση. Όταν η ωχρά κηλίδα γεμίζει υγρό, η κεντρική όραση γίνεται θολή.

Το Eylea έχει καταδειχθεί ότι σταματά την ανάπτυξη νέων μη φυσιολογικών αιμοφόρων αγγείων στο μάτι, τα οποία συχνά παρουσιάζουν διαρροή υγρού ή αιμορραγούν. Το Eylea μπορεί να βοηθήσει στη σταθεροποίηση και, σε πολλές περιπτώσεις, στη βελτίωση της απώλειας της όρασης που σχετίζεται με την υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να σας χορηγηθεί το Eylea

Δεν θα σας χορηγηθεί το Eylea:

- εάν είστε αλλεργικοί στην αφλιβερσέπτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενεργή ή ενδεχόμενη μόλυνση μέσα ή γύρω από το μάτι (οφθαλμική ή περιοφθαλμική λοίμωξη).
- εάν έχετε σοβαρή φλεγμονή του ματιού (που υποδεικνύεται από πόνο ή ερυθρότητα).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού λάβετε το Eylea:

- εάν έχετε γλαύκωμα.
- εάν έχετε ιστορικό λάμψεων ή εξιδρωμάτων στην όρασή σας και εάν έχετε μια ξαφνική αύξηση του μεγέθους και του αριθμού των εξιδρωμάτων.
- εάν πραγματοποιήθηκε ή είναι προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση στον οφθαλμό σας εντός των προηγούμενων ή των επόμενων τεσσάρων εβδομάδων.
- εάν έχετε σοβαρή μορφή CRVO ή BRVO (ισχαιμική CRVO ή BRVO), η θεραπεία με το Eylea σε συνιστάται.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να γνωρίζετε ότι

- η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eylea όταν χορηγείται και στους δύο οφθαλμούς ταυτόχρονα δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά και εάν γίνει χρήση με αυτό τον τρόπο μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος να παρουσιαστούν γενικά ανεπιθύμητες ενέργειες.
- οι ενέσεις με το Eylea μπορούν να προκαλέσουν μια αύξηση στην πίεση του ματιού (ενδοφθάλμια πίεση) σε ορισμένους ασθενείς εντός 60 λεπτών από την ένεση. Ο γιατρός σας θα το παρακολουθεί αυτό μετά την ένεση.
- εάν αναπτύξετε μια μόλυνση ή φλεγμονή στο εσωτερικό του ματιού (ενδοφθαλμίτιδα) ή άλλες επιπλοκές, μπορεί να εμφανίσετε οφθαλμικό πόνο ή αυξημένη δυσφορία, επιδεινούμενη ερυθρότητα του ματιού, θολή ή μειωμένη όραση, και αυξημένη ευαισθησία στο φως. Οποιαδήποτε συμπτώματα είναι σημαντικό να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν όσο το δυνατόν συντομότερα.
- ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν έχετε άλλους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα ρήξης ή αποκόλλησης μίας εκ των στιβάδων στο πίσω μέρος του οφθαλμού (ρήξη του μελγχιρού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς), οπότε σε αυτή την περίπτωση το Eylea θα πρέπει να χορηγηθεί με προσοχή.
- το Eylea δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το αγέννητο βρέφος.
- οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις επιπλέον μήνες μετά την τελευταία ένεση του Eylea.

Η συστηματική χρήση αναστολέων του VEGF, παρόμοιων ουσιών με εκείνες που περιέχει το Eylea, σχετίζεται δυνητικά με τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων του αίματος οι οποίοι φράζουν τα αιμοφόρα αγγεία (περιστατικά αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων) που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Θεωρητικά υπάρχει ένας κίνδυνος τέτοιων συμβάντων μετά την ένεση του Eylea στο μάτι. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια στη θεραπεία ασθενών με CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV οι οποίοι έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ελαφρύ εγκεφαλικό (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) ή καρδιακή προσβολή εντός των προηγούμενων 6 μηνών. Εάν κάποιο από αυτά σας αφορά, το Eylea θα χορηγηθεί με προσοχή.

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία

- ασθενών με DME λόγω διαβήτη τύπου I.
- διαβητικών με πολύ υψηλές μέσες τιμές σακχάρου του αίματος (HbA1c άνω του 12%).
- διαβητικών με μια πάθηση των οφθαλμών που προκαλείται από το διαβήτη η οποία ονομάζεται παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Δεν υπάρχει εμπειρία στη θεραπεία

- ασθενών με οξείες λοιμώξεις.
- ασθενών με άλλες παθήσεις των οφθαλμών όπως αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπή της ωχράς κηλίδας.
- διαβητικών με μη ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση.
- μη Ασιατών ασθενών με μυωπική CNV.
- ασθενών οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για μυωπική CNV.
- ασθενών με βλάβες έξω από το κεντρικό μέρος της ωχράς κηλίδας (εξωβοθρικές βλάβες) για μυωπική CNV.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά, ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη αυτήν την έλλειψη πληροφοριών όταν σας χορηγήσει θεραπεία με το Eylea.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Eylea σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει μελετηθεί καθώς η υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV είναι παθήσεις που προσβάλλουν κυρίως τους ενήλικες. Συνεπώς η χρήση του δεν αφορά (ή δεν απευθύνεται σε) αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Eylea

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις επιπλέον μήνες μετά την τελευταία ένεση του Eylea.
- Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Eylea σε έγκυες γυναίκες. Το Eylea δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο. Εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, συζητήστε για το θέμα αυτό με τον γιατρό σας πριν τη θεραπεία με το Eylea.
- Το Eylea δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, καθώς δεν είναι γνωστό εάν το Eylea περνά στο ανθρώπινο γάλα. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Eylea.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μετά την ένεσή σας με το Eylea, μπορεί να εμφανίσετε ορισμένες προσωρινές διαταραχές της όρασης. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές για όσο χρονικό διάστημα διαρκούν αυτές οι διαταραχές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Eylea

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Eylea

Ένας γιατρός έμπειρος στη χορήγηση ενέσεων στο μάτι θα κάνει την ένεση του Eylea μέσα στο μάτι σας υπό άσηπτες (καθαρές και με αποστείρωση) συνθήκες.

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg αφλιβερσέπτης (50 μικρολίτρα).
Το Eylea χορηγείται ως ένεση μέσα στο μάτι σας (ενδοϋαλοειδική ένεση).

Πριν την ένεση, ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει απολυμαντικό οφθαλμικό διάλυμα για να καθαρίσει το μάτι σας προσεκτικά, έτσι ώστε να αποφευχθεί η μόλυνση. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει επίσης ένα τοπικό αναισθητικό για να ελαττώσει ή να αποτρέψει τον πόνο που ίσως σας προκαλέσει η ένεση.

Υγρού τύπου AMD

Οι ασθενείς με υγρού τύπου AMD θα λαμβάνουν θεραπεία με μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικές δόσεις και στη συνέχεια με ακόμα μία ένεση μετά από άλλους δύο μήνες.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το μεσοδιάστημα της θεραπείας ανάμεσα στις ενέσεις μπορεί να διατηρηθεί για κάθε δύο μήνες ή θα πρέπει σταδιακά να επεκταθεί σε μεσοδιαστήματα των 2- ή 4-εβδομάδων εφόσον η κατάστασή σας έχει σταθεροποιηθεί. Εάν η κατάστασή σας επιδεινωθεί, το μεσοδιάστημα ανάμεσα τις ενέσεις μπορεί να ελαχιστοποιηθεί, αλλά όχι λιγότερο από δύο μήνες κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

Εκτός εάν παρουσιάσετε κάποιο πρόβλημα ή σας συμβουλέψει διαφορετικά ο γιατρός σας, δεν υπάρχει ανάγκη από εσάς να επισκεφτείτε το γιατρό σας στην περίοδο μεταξύ των ενέσεων.

Δευτεροπαθές Οίδημα της Ωχράς Κηλίδας από RVO (κλαδική RVO ή κεντρική RVO)

Ο γιατρός σας θα καθορίσει το πιο αποτελεσματικό θεραπευτικό πρόγραμμα για εσάς. Θα ξεκινήσετε τη θεραπεία σας με μια σειρά από μηνιαίες ενέσεις Eylea.

Το χρονικό διάστημα ανάμεσα σε δυο ενέσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερα από ένα μήνα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με το Eylea εάν δεν επωφελείστε από αυτή.

Η θεραπεία σας θα συνεχιστεί με μηνιαίες ενέσεις μέχρι να σταθεροποιηθεί η κατάστασή σας.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία και πιθανώς να συνεχίσει τη θεραπεία αυξάνοντας σταδιακά τα μεσοδιαστήματα ανάμεσα στις ενέσεις προκειμένου να διατηρήσει μια σταθερή κατάσταση. Εάν η κατάστασή σας αρχίσει να επιδεινώνεται μετά την παράταση των μεσοδιαστημάτων θεραπείας, ο γιατρός σας θα μειώσει τα διαστήματα αντίστοιχα.

Ανάλογα με την ανταπόκριση που θα έχετε στη θεραπεία ο γιατρός σας θα αποφασίσει το πρόγραμμα παρακολούθησης σχετικά με τις εξετάσεις και θεραπείες σας.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας (DME)

Οι ασθενείς με DME θα λαμβάνουν θεραπεία με μία ένεση ανά μήνα για τις πρώτες πέντε διαδοχικές δόσεις και στη συνέχεια μία ένεση κάθε δύο μήνες

Δεν υπάρχει ανάγκη να επισκεφθείτε τον γιατρό σας μεταξύ των ενέσεων εκτός εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε πρόβλημα ή σας συμβουλευσει διαφορετικά ο γιατρός σας.

Μετά τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας με το Eylea, το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να επεκταθεί, με βάση την εξέταση του γιατρού σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με το πρόγραμμα για τις εξετάσεις παρακολούθησης.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με Eylea εάν θεωρεί ότι δεν ωφελείστε από τη συνεχιζόμενη θεραπεία.

Μυωπική CNV

Οι ασθενείς με μυωπική CNV υποβάλλονται σε θεραπεία με μια εφάπαξ ένεση. Θα λάβετε περαιτέρω ενέσεις μόνο εάν οι εξετάσεις του γιατρού σας αποκαλύψουν ότι η κατάστασή σας δεν έχει βελτιωθεί.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο ενέσεων δεν πρέπει να είναι μικρότερο του ενός μηνός.

Εάν η κατάστασή σας εξαφανιστεί και στη συνέχεια επανεμφανιστεί, ο γιατρός σας μπορεί να αρχίσει ξανά τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με το πρόγραμμα για εξετάσεις παρακολούθησης.

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Eylea

Κλείστε ένα νέο ραντεβού για εξέταση και χορήγηση της ένεσης.

Διακοπή της θεραπείας με το Eylea

Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας προτού διακόψετε τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Είναι δυνατόν να παρουσιαστούν **αλλεργικές αντιδράσεις** (υπερευαισθησία). Αυτές μπορεί να είναι **σοβαρές και απαιτείται να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως**.

Με τη χορήγηση του Eylea, μπορεί να παρουσιαστούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τους οφθαλμούς λόγω της διαδικασίας της ένεσης. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι **σοβαρές** και περιλαμβάνουν **τύφλωση, σοβαρή λοίμωξη ή φλεγμονή στο εσωτερικό του οφθαλμού** (ενδοφθαλμίτιδα), **αποκόλληση, ρήξη ή αιμορραγία της φωτο-ευαίσθητης στιβάδος στο πίσω μέρος του οφθαλμού** (αποκόλληση ή ρήξη του αμφιβληστροειδούς), **θόλωση του φακού** (καταρράκτης), **αιμορραγία του οφθαλμού** (αιμορραγία του υαλώδους σώματος), **αποκόλληση της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού από τον αμφιβληστροειδή** (αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος) και **αύξηση της πίεσης μέσα στον οφθαλμό**, βλ. παράγραφο 2. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τους οφθαλμούς παρατηρήθηκαν σε λιγότερες από 1 στις 1.900 ενέσεις στις κλινικές μελέτες.

Εάν έχετε ξαφνική μείωση της όραση ή αύξηση του πόνου και ερυθρότητα στους οφθαλμούς μετά την ένεση , **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν

Ακολουθεί ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε ότι δυνητικά σχετίζονται με τη διαδικασία της ένεσης ή με το φάρμακο. Μπορεί να μην παρουσιάσετε καμία από αυτές. Πάντοτε να συζητάτε οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- επιδείνωση της όρασης
- κόκκινα μάτια προκαλούμενα από αιμορραγία μικρών αιμοφόρων αγγείων στις εξωτερικές στοιβάδες του οφθαλμού
- πόνος στον οφθαλμό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- αποκόλληση ή ρήξη ενός εκ στιβάδων στο πίσω μέρος του οφθαλμού που προκαλεί λάμψεις φωτός με κινούμενα στίγματα που μερικές φορές οδηγεί σε απώλεια της όρασης (ρήξη* /αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση/ρήξη του αμφιβληστροειδούς)
- εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς (διαταραχή της όρασης)
- αιμορραγία του οφθαλμού (αιμορραγία στο υαλοειδές σώμα)
- ορισμένες μορφές θόλωσης του φακού (καταρράκτης)
- αύξηση της πίεσης του οφθαλμού
- κινούμενα στίγματα στην όραση (εξιδρώματα)
- αποκόλληση της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού από τον αμφιβληστροειδή (αποκόλληση του υαλοειδούς που οδηγεί σε λάμψεις φωτός και εξιδρώματα)
- αίσθηση ότι υπάρχει κάτι μέσα στο μάτι
- αυξημένη παραγωγή δακρύων
- πρήξιμο του βλεφάρου
- αιμορραγία στο σημείο της ένεσης
- ερυθρότητα του ματιού

*Καταστάσεις γνωστές ως σχετιζόμενες με την υγρού τύπου AMD, παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)**
 - σοβαρή φλεγμονή ή λοίμωξη μέσα στο μάτι (ενδοφθαλμίτιδα)
 - φλεγμονή της ίριδας του ματιού ή άλλων σημείων του οφθαλμού (ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, «πρωτεϊνική ομίχλη» του προσθίου θαλάμου)
 - παράξενη αίσθηση στο μάτι
 - ερεθισμός του βλεφάρου
 - οίδημα στην πρόσθια στοιβάδα του βολβού (του κερατοειδούς)
- ** Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, φαγούρα (κνησμός), ερυθρά εξανθήματα (κνίδωση) και μερικές περιπτώσεις σοβαρών αλλεργικών (αναφυλακτική / αναφυλακτοειδής) αντιδράσεων.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- τύφλωση
- θόλωση των φακών λόγω τραυματισμού (τραυματικός καταρράκτης)
- φλεγμονή της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού
- πύον στο μάτι

Στις κλινικές δοκιμές, υπήρξε μια αύξηση των περιστατικών αιμορραγίας από μικρά αιμοφόρα αγγεία στις εξωτερικές στοιβάδες του οφθαλμού (αιμορραγία του επιπεφυκότα) σε ασθενείς με υγρού τύπου

AMD που λάμβαναν αντιπηκτικά. Η αύξηση αυτών των περιστατικών ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που θεραπεύονταν με ρανιμιζουμάβη και Eylea.

Η συστηματική χρήση αναστολέων του VEGF, ουσιών παρόμοιων με εκείνες που περιέχονται στο Eylea, δυνητικά σχετίζεται με τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων αίματος που φράσσουν τα αιμοφόρα αγγεία (αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων) που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος τέτοιων επεισοδίων μετά την ένεση του Eylea μέσα στον οφθαλμό.

Όπως και με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσολογικής αντίδρασης (σηματισμός αντισωμάτων) με το Eylea.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Eylea

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο χάρτινο κουτί και στην επισήμανση μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ / EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.
- Πριν τη χρήση, το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) για έως και 24 ώρες.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eylea

- Η δραστική ουσία είναι: αφλιβερσέπτη. Ένα φιαλίδιο περιέχει 100 μικρολίτρα που ισούνται με 4mg αφλιβερσέπτης. Ένα φιαλίδιο παρέχει μια δόση 2 mg αφλιβερσέπτης σε 50 μικρολίτρα.
- Τα άλλα συστατικά είναι: πολυσορβικό 20, δισόζινο φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό (για ρύθμιση του pH), όξινο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό (για ρύθμιση του pH), χλωριούχο νάτριο, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Eylea και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Eylea είναι ένα ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο) σε ένα φιαλίδιο (4 mg/100 μικρολίτρα). Το διάλυμα είναι άχρωμο έως υποκίτρινο.

Μέγεθος συσκευασίας του 1 τεμαχίου.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen

Γερμανία

Παραγωγός

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Lietuva

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(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

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

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) 118 206 3000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μόνο ενός οφθαλμού.

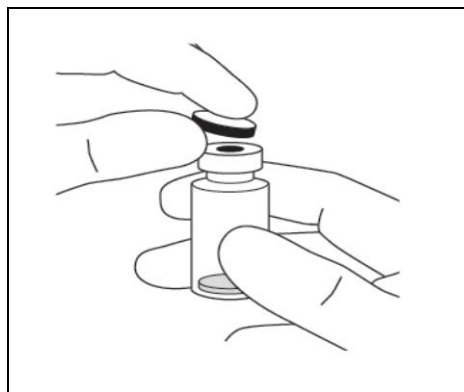
Το διάλυμα θα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη και/ή αποχρωματισμό ή για κάθε μεταβολή της φυσικής εμφάνισης πριν από τη χρήση. Σε περίπτωση που παρατηρείται κάτι από τα παραπάνω, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Πριν τη χρήση, το μη ανοιγμένο φιαλίδιο του Eylea μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) για έως και 24 ώρες. Μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου, προχωρήστε με τη διαδικασία υπό άσηπτες συνθήκες.

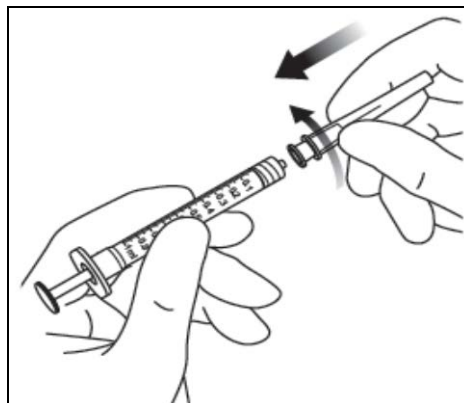
Για την ενδοϋαλοειδική ένεση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί βελόνα ένεσης 30 G x ½ inch.

Οδηγίες για τη χρήση του φιαλιδίου:

1. Αφαιρέστε το πλαστικό πώμα και απολυμάνετε το εξωτερικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου.

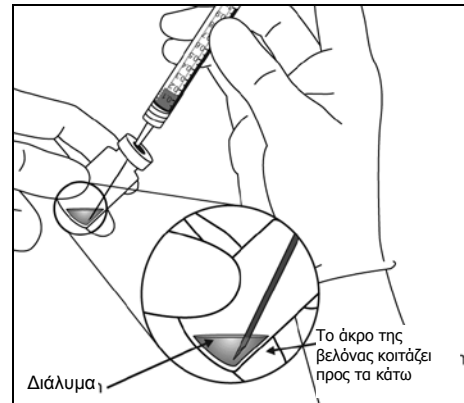
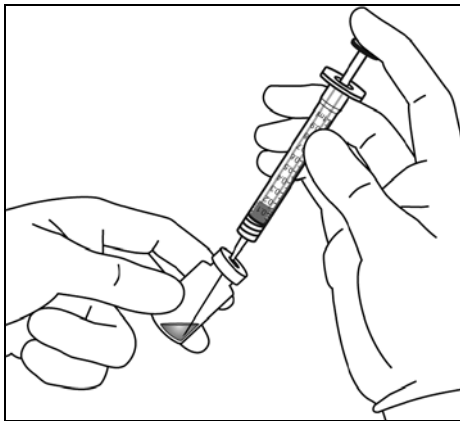


2. Συνδέστε τη βελόνα με φίλτρο 18 G, 5 micron που παρέχεται στο κουτί σε μια αποστειρωμένη σύριγγα Luer-lock του 1 ml.

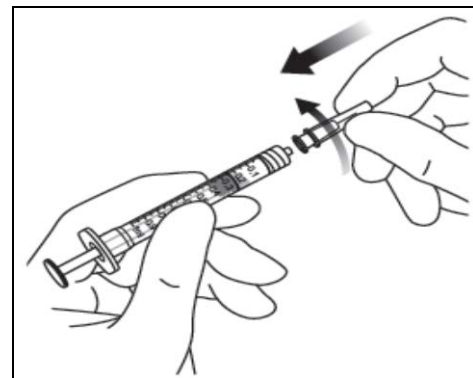


3. Σπρώξτε τη βελόνα αναρρόφησης μέσα στο κέντρο του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου μέχρι η βελόνα να εισαχθεί εντελώς μέσα στο φιαλίδιο και το άκρο της να αγγίξει τον πυθμένα του φιαλιδίου.

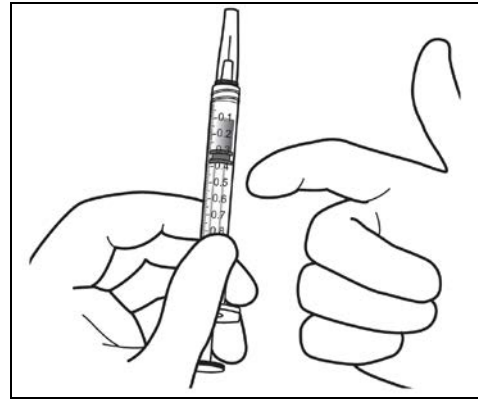
4. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αντλήστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του Eylea μέσα στη σύριγγα, διατηρώντας το φιαλίδιο σε όρθια θέση, ελαφρώς κεκλιμένο για να διευκολύνετε την πλήρη άντληση. Για την αποτροπή της εισαγωγής αέρα, επιβεβαιώστε ότι το άκρο της βελόνας με φίλτρο είναι βυθισμένο μέσα στο υγρό. Συνεχίστε να γέρνετε το φιαλίδιο κατά την άντληση κρατώντας το άκρο της βελόνας με φίλτρο βυθισμένο μέσα στο υγρό.



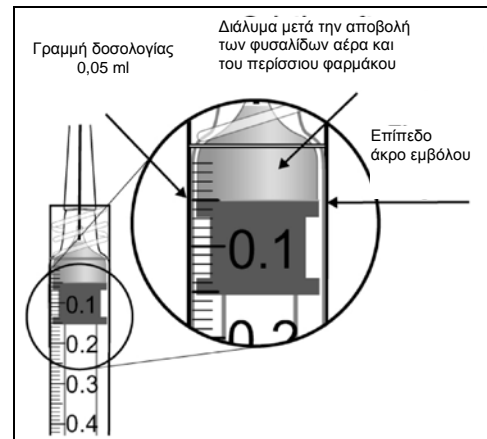
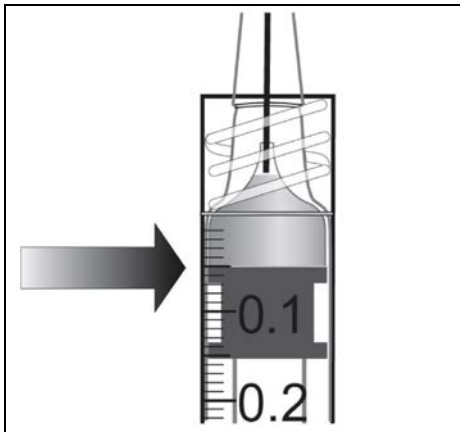
5. Βεβαιωθείτε ότι η ράβδος του εμβόλου έχει τραβηχτεί επαρκώς προς τα πίσω κατά την εκκένωση του φιαλιδίου, έτσι ώστε να αδειάσει πλήρως η βελόνα.
6. Αφαιρέστε τη βελόνα με φίλτρο και απορρίψτε την με σωστό τρόπο. Σημείωση: Η βελόνα με φίλτρο δεν προορίζεται για να χρησιμοποιείται για ενδοϋαλοειδική ένεση.
7. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, περιστρέψτε σταθερά μια βελόνα ένεσης 30 G x ½ inch. στο άκρο Luer-lock της σύριγγας.



8. Κρατώντας τη σύριγγα με τη βελόνα να κοιτάζει προς τα πάνω, ελέγξτε τη σύριγγα για φυσαλίδες. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες, κτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάκτυλό σας μέχρι όλες οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος.



9. Εξαλείψτε όλες τις φυσαλίδες και αποβάλλετε την περίσσεια του φαρμακευτικού προϊόντος, πιέζοντας αργά το έμβολο, έτσι ώστε το άκρο του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη γραμμή που υποδεικνύει 0,05 ml επάνω στη σύριγγα.



10. Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από ένα φιαλίδιο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης ή επακόλουθης φλεγμονής.