

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eylea 40 mg/ml инжекционен разтвор във флакон

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

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

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 0,3 mg полисорбат 20 (Е 432).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт и изоосмотичен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Eylea е показан при възрастни за лечение на

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Eylea е само за интравитреално инжектиране.

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

Дозировка

Влажна ВДМ

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

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

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

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

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

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

Оток на макулата вследствие на ОРВ (ОРРВ или ОЦРВ)

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

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

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

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

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

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

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

Диабетен макулен едем

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

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

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

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

Графикът за мониториране трябва да се определи от лекуващия лекар.

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

Миопична хороидална неоваскуларизация

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

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

Графикът за наблюдение трябва да се определи от лекуващия лекар.

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

Специални популации

Чернодробно и/или бъбречно увреждане

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

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

Популация в старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

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

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

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

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

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

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

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

След инжектиране неизползвания продукт трябва да се изхвърли.

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

4.3 Противопоказания

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

Активна очна или околоочна инфекция или съмнение за такава.

Активно тежко вътреочно възпаление.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Интравитреални реакции, свързани с инжекцията

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

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

Имуногенност

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

Системни ефекти

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

Други

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

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

- Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 3 месеца след последното интравитреално инжектиране на афлиберцепт (вж. точка 4.6).
- Има ограничен опит с лечението на пациенти с исхемична ОЦРВ и ОРРВ. При пациенти с клинични признаци на необратима исхемична загуба на зрителната функция лечение не се препоръчва.

Популации с ограничени данни

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

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

Информация за помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа

- по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий;
- 0,015 mg полисорбат 20 във всяка доза от 0,05 ml, които са еквивалентни на 0,3 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Липсват данни за употребата на афлиберцепт при бременни жени.

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

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

Кърмене

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

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

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

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

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

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

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

много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

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

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

** Култура положителен и култура отрицателен ендофталмит.

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

**** От постмаркетингови съобщения.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

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

Нисък процент на заболяемост от артериални тромбоемболични събития е наблюдаван в клиничните изпитвания с Eylea при пациенти с ВДМ, ДМЕ, ОРВ и миопична ХНВ. Сред

показанията не е наблюдавана съществена разлика между групите, лекувани с афлиберцепт и съответните сравнителни групи.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

Влажна ВДМ

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

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

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

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

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

Оток на макулата вследствие на ОЦРВ и ОРРВ

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

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

Диабетен макулен едем

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

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

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

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

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

Миопична хороидална неоваскуларизация

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

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

В допълнение, средният размер на ХНВ лезия намалява.

Клинична ефикасност и безопасност

Влажна ВДМ

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

години или по-възрастни. Във всяко проучване пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1:1 на 1 от 4 схеми на прилагане:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PPS: по протокол

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

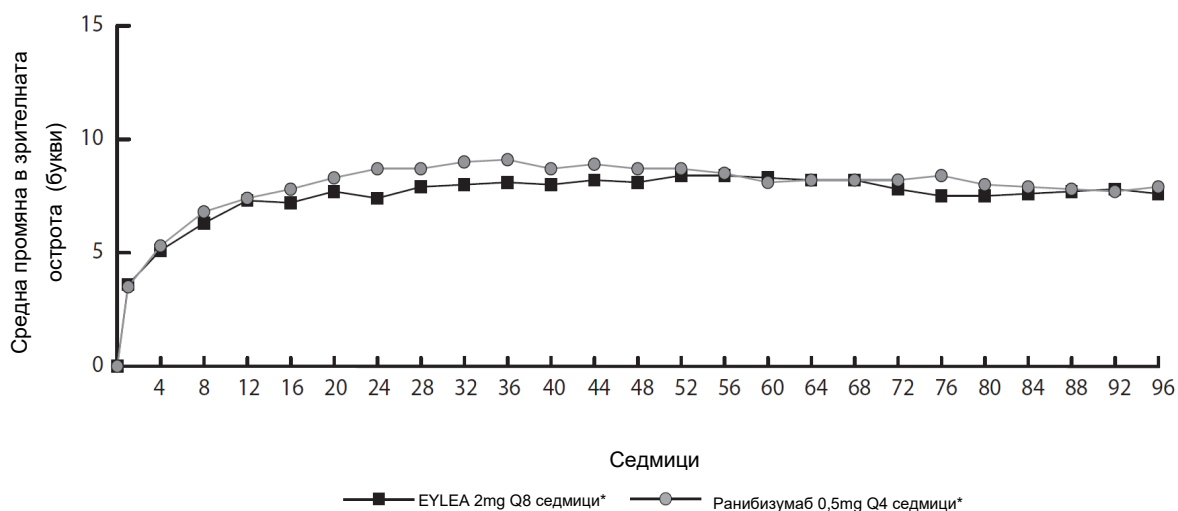
^{В)} Разликата е стойността за групата с Eylea минус стойността за групата с ранибизумаб. Положителна стойност е в полза на Eylea.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Отток на макулата вследствие на ОЦРВ

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

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

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

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

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

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

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

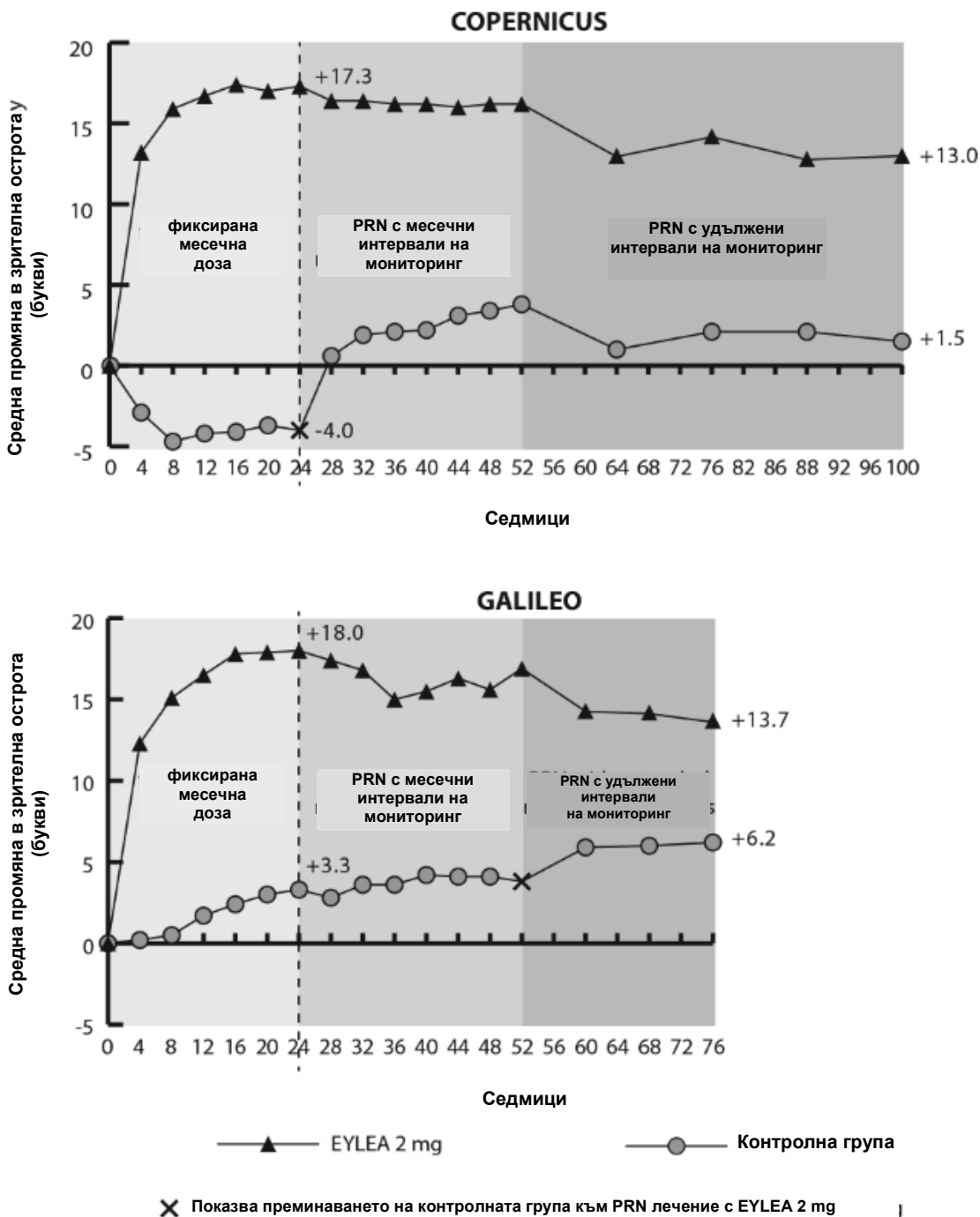
Резултати за ефикасност	COPERNICUS						GALILEO					
	24 седмици		52 седмици		100 седмици		24 седмици		52 седмици		76 седмици	
	Еylea 2 mg Q4 (N = 114)	Контрола (N= 73)	Еylea 2 mg (N = 114)	Контрола ^{Д)} (N= 73)	Еylea ^{Е)} 2 mg (N= 114)	Контро- ла ^{Д,Е)} (N=73)	Еylea 2 mg Q4 (N = 103)	Контро- ла (N = 68)	Еylea 2 mg (N = 103)	Контро- ла (N = 68)	Еylea ^{Ж)} 2 mg (N = 103)	Контро- ла ^{Ж)} (N = 68)
Процент пациенти с подобрене \geq 15 букви от изходното ниво	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Претеглена разлика ^{А,Б, Д)} (95% ДИ) p-стойност	44,8% (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1, 40,3)		38,3% (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3, 42,6)	p=0,0004
Средна промяна в BCVA ^{В)} , измерена по ETDRS ^{В)} резултат за букви от изходното ниво (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Разлика в LS средна стойност ^{А,В,Г, Д)} (95% ДИ) p-стойност	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1)	p=0,0070

А) Разликата е Eylea 2 mg Q4 седмици минус контрола

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

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

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



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

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

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

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

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

Оток на макулата вследствие на ОРРВ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

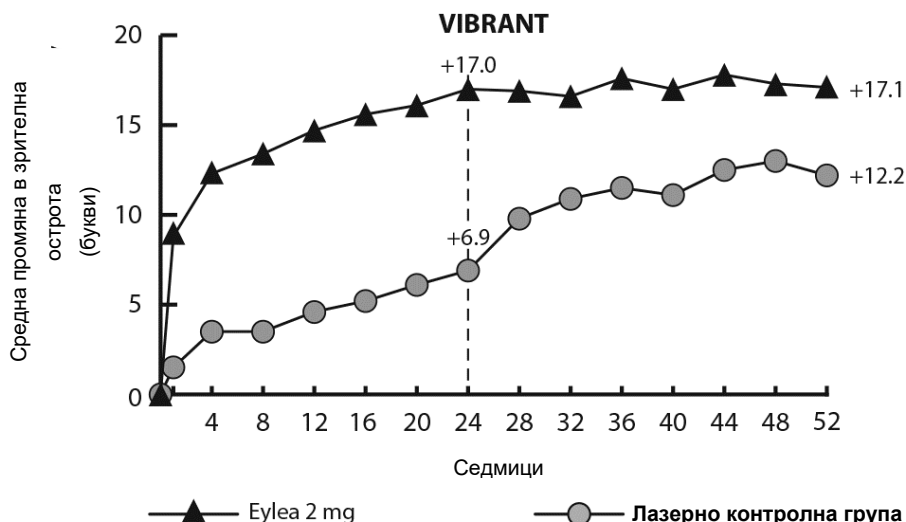
^{В)} LS средна разлика и 95% доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с група на лечение, изходна категория по BCVA (> 20/200 и \leq 20/200) и регион (Северна Америка спрямо Япония) като дълготрайни ефекти и изходна категория по BCVA като ковариата.

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

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

^{Е)} Номинална p-стойност

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



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

Диабетен макулен едем

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

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

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

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

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

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

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

Резултати за ефикасност	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 седмици			100 седмици			52 седмици			100 седмици		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Активна контрола (лазер) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Активна контрола (лазер) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Активна контрола (лазер) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Активна контрола (лазер) (N=154)
Средна промяна в BCVA, измерена по ETDRS ^D скор за букви от изходното ниво	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Разлика в LS средна стойност ^{Б,В,Д} (97,5% ДИ)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Процент пациенти с подобрене ≥ 15 букви от изходното ниво	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Коригирана разлика ^{Г, В, Д} (97,5% ДИ)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

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

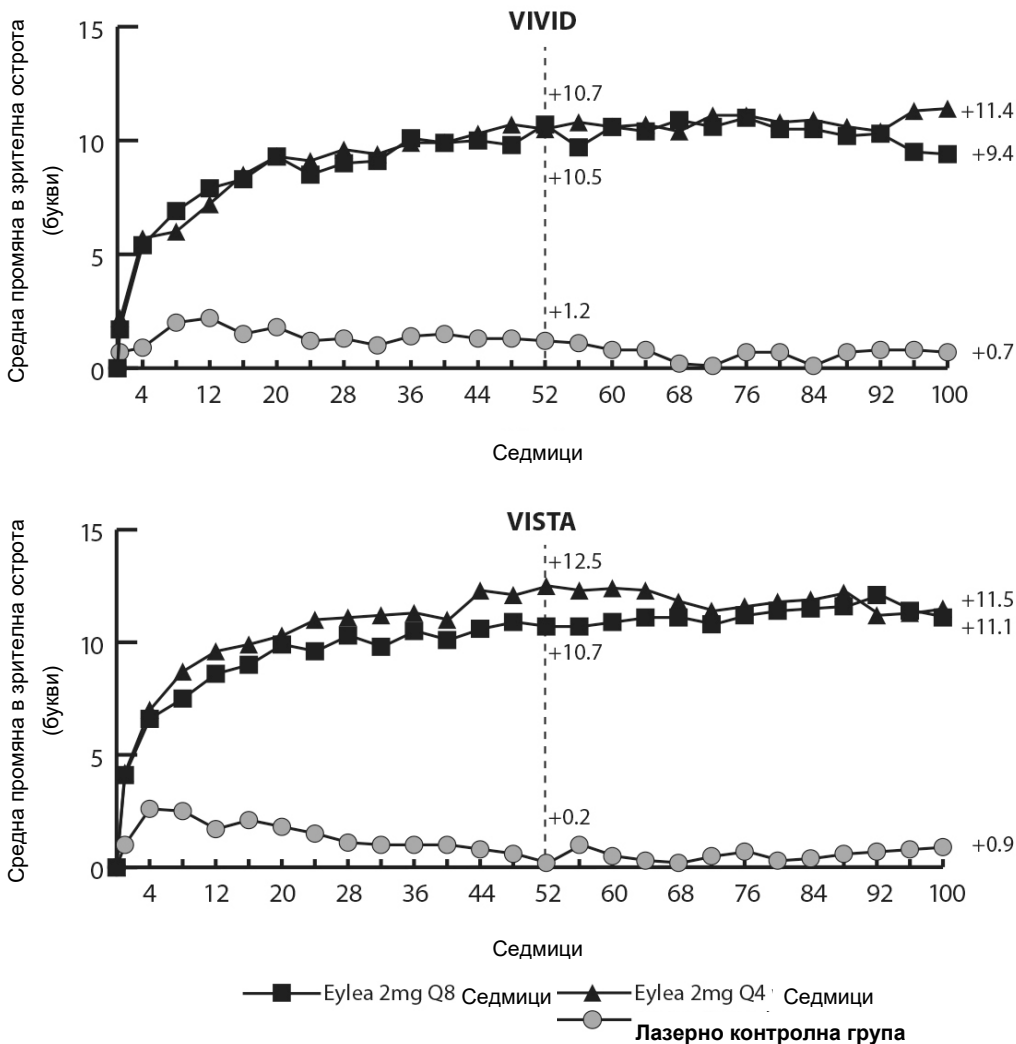
ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

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

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

ДИ: Доверителен интервал

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Миопична хороидална неоваскуларизация

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SD: Стандартно отклонение

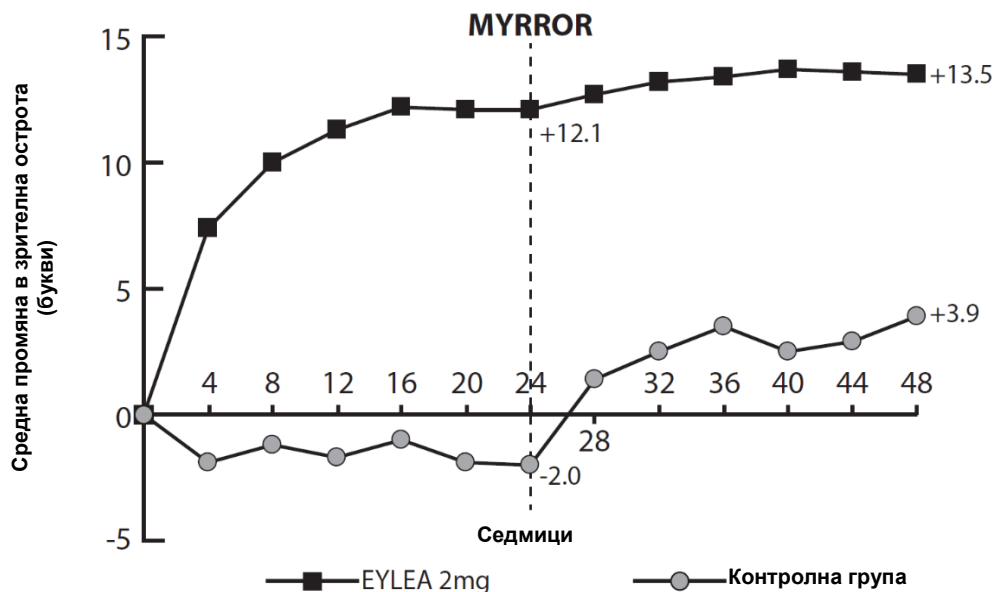
^{B)} Средна LS: Средна на най-малките квадрати, получено от модел ANCOVA

^{Г)} ДИ: Доверителен интервал

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

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

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



Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция/Разпределение

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

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

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

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

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

Елиминиране

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

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

Бъбречно увреждане

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

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Да не се замразява.

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконът е само за еднократна употреба в едно око.

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

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

Филтърна игла:

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

Не автоклавирайте иглата Blunt Filter (Fill).

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

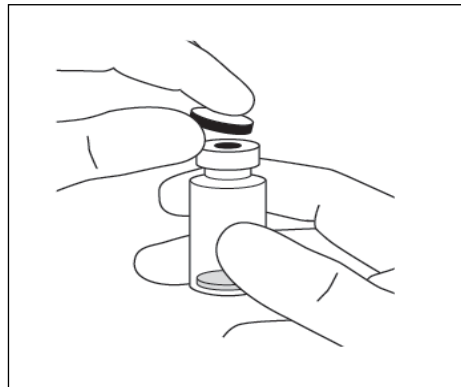
Изхвърлете използваната игла Blunt Filter (Fill) в одобрен колектор за остри предмети.

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

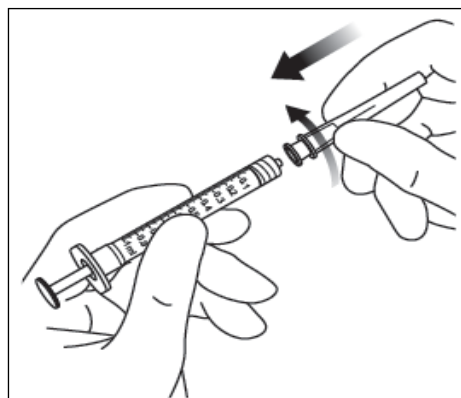
За интравитреално инжектиране трябва да се използва инжекционна игла 30 G x ½" / 0,30 x 13 mm, бледо жълто.

Указания за употреба на флакона:

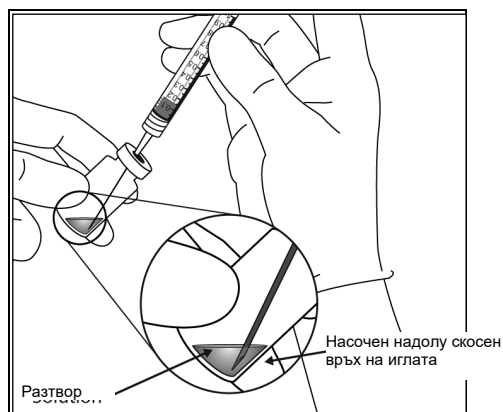
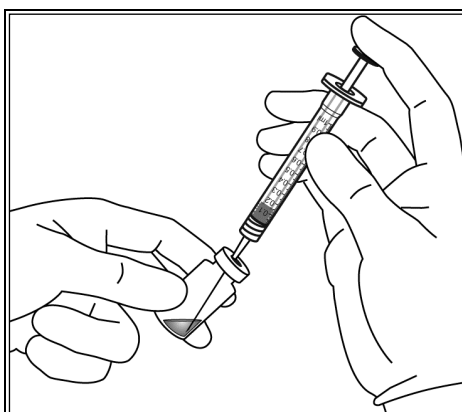
1. Отстранете пластмасовата капачка и дезинфекцирайте външната част на гумената запушалка на флакона.



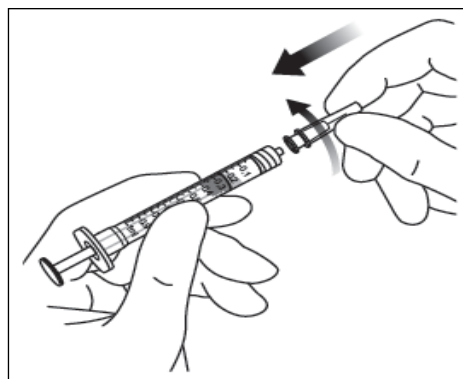
2. Закрепете 5-микронната филтърна игла 18 G, предоставена в картонената опаковка, към стерилна спринцовка луер-лок с обем 1 ml.



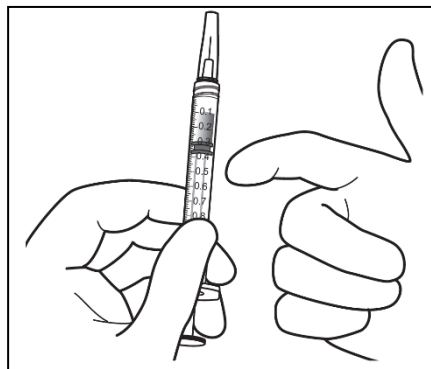
3. Въведете филтърната игла в центъра на запушалката на флакона, докато иглата влезе изцяло във флакона и върхът докосне дъното или долния ръб на флакона.
4. Като използвате асептична техника, изтеглете цялото съдържание на флакона с Еулеа в спринцовката, държейки флакона в изправено положение, леко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



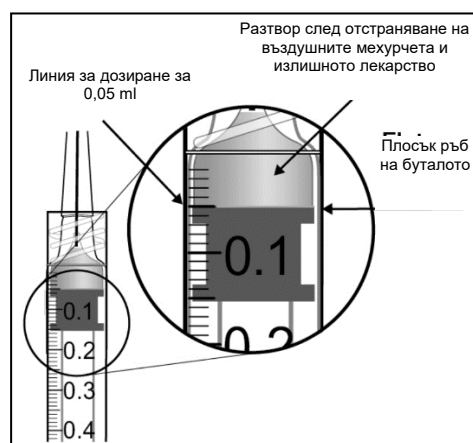
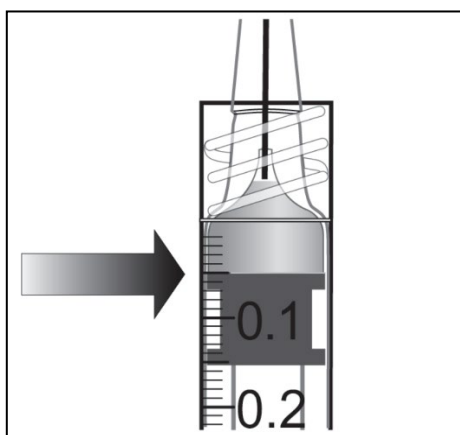
5. Когато изпразвате флакона, уверете се, че буталото е изтеглено достатъчно назад, за да изпразните напълно филтърната игла.
6. Отстранете филтърната игла и я изхвърлете по правилен начин. Забележка: Филтърната игла не трябва да се използва за интравитреално инжектиране.
7. Използвайки асептична техника, завийте плътно инжекционната игла с размер 30 G x ½” / 0,30 x 13 mm, бледо жълто към луер-лок върха на спринцовката.



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



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



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/797/002

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

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2012 г.

Дата на последно подновяване: 13 юли 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2024

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