

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Eylea 40 mg/ml раствор за инјектирање во вијала.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор за инјектирање содржи 40 mg афлиберцепт*.

Една вијала содржи извлечен волумен од најмалку 0,1 mL, еквивалентно на најмалку 4 mg афлиберцепт. Ова претставува доволно количество за администрација на една доза од 0.05 ml што содржи 2 mg афлиберцепт.

*Фузионен протеин што се состои од делови на вонклеточни домејни на рецептори 1 и 2 од човечки васкуларен ендотелијален фактор на раст (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor), врзан за Fc делот од човековиот IgG1 и произведен во K1 клетките од јајници на кинески 'рчак (CHO) со користење на рекомбинантна ДНК технологија.

За целосен список на ексципиенти види во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање (раствор)

Растворот е бистар, безбоен до бледожолт и изоосмотски раствор.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Eylea е индицирана за возрасни, за лекување на:

- неоваскуларна (влажна) сенилна макуларна дегенерација (СМД) (види точка 5.1)
- визуелно оштетување поради макуларен едем, секундарно на ретинална венска оклузија (оклузија на гранка на ретинална вена ОГРВ или оклузија на централна ретинална вена ОЦРВ) (види точка 5.1.)
- визуелно оштетување поради дијабетски макуларен едем (ДМЕ) (види точка 5.1).
- визуелно оштетување поради миопична хороидална неоваскуларизација (миопична ХНВ) (види точка 5.1)



4.2. Дозирање и начин на употреба

Eylea е само за интравитреално инјектирање.

Eylea мора да биде аплицирана само од квалификуван лекар, кој има искуство во давање на интравитреални инјекции.

Дозирање

Влажна СМД

Препорачана доза за Eylea е 2 mg афлиберцепт, што е еднакво на 0.05 ml.

Лекувањето со Eylea започнува со една инјекција месечно со три последователни дози., Потоа, интервалот на лекување се продолжува на 2 месеца.

Во зависност од проценката на докторите, а во согласност со визуелните и/или анатомските резултати, терапевтскиот интервал на лекување може да се одржува на 2 месеца или подолго коирстејќи го режимот на дозирање лекувај и продложи (treat and extend), каде што интервалите на инјектирање/инјекциите се продолжуваат за 2-4 недели за одржување на стабилни визуелни и/или анатомски резултати. Ако визуелните и/или анатомските резултати се влошат, тераписките интервали треба соодветно да се скратат.

Нема потреба од мониторинг помеѓу инјекциите. Во согласност со проценката на докторите, фреквенцијата на мониторинг термините може да биде почеста во однос на термините за инјекција. Не е испитуван тераписки интервал подолг од 4 месеци или пократок од 4 недели, помеѓу инјекциите. (погледнете во дел 5.1)

Макуларен едем секундарно на ОРВ (оклузија на гранка на ретинална вена или оклузија на централна ретинална вена)

Препорачана доза за Eylea е 2 mg афлиберцепт, што е еднакво на 0.05 ml.

По иницијалната инјекција терапијата се дава месечно. Интервалот помеѓу две дози не треба да биде пократок од еден месец.

Ако визуелните и анатомски резултати укажуваат на тоа дека пациентот нема корист од континуираната терапија, Eylea треба да се прекине.

Месечната терапија продолжува се додека не се постигне максимална острина на видот и/или нема знаци на активна болест. Не бидат потребни три или повеќе месечни инјекции.

Третманот потоа може да продолжи со режимот “лекувај и продолжи” (treat and extend), со постепено продолжување на тераписките интервали за одржување на стабилни визуелни и/или анатомски резултати; сеуште нема доволно податоци за да се заклучи за должината на овие интервали. Ако визуелните и/или анатомските резултати се влошуваат, терапискиот интервал треба да се скрати соодветно.

Распоредот на мониторингот и на терапијата, треба да бидат утврдени од страна на лекарот врз основа на индивидуалниот одговор на пациентот.



Следење на активноста на болеста може да вклучува клинички преглед, функционални испитувања или техники на сликање (на пример, оптичка кохерентна томографија или флуоресцинска ангиографија).

Дијабетски макуларен едем (ДМЕ)

Препорачана доза за Eylea е 2 mg афлиберцепт, еднакво на 0.05 ml.

Терапијата со Eylea започнува со една инјекција месечно во период од пет последователни дози, по што следи една инјекција на секои два месеци. , Врз основа на визуелните и/или анатомските резултати, лекарот може да го задржи терапискиот интервал на 2 месеци или да се индивидуализира според режимот лекувај и продложи (treat and extend), кога тераписките интервали обично се продолжуваат за 2 недели за да се одржат стабилни визуелни и/или анатомски резултати; Постојат ограничени податоци за тераписки интервали подолги од 4 месеци. Ако визуелните и/или анатомските резултати се влошат, тераписките интервали треба соодветно да се скратат. Интервали на третман пократки од 4 недели не се проучени (види дел 5.1).

Распоредот на мониторингот треба да биде утврден од страна на лекарот.

Ако визуелните и анатомските резултати укажуваат на тоа дека пациентот нема корист од континуирана терапија, Eylea треба да се прекине.

Миопична хороидална неоваскуларизација

Препорачаната доза за Eylea е единечна интравитреална инјекција од 2 mg афлиберцепт, еднакво на 0.05 ml.

Може да се администрираат дополнителни дози ако визуелните и/или анатомските резултати, укажуваат на тоа дека болеста продолжува. Повторувањата треба да се третираат како нова манифестација на болеста.

Распоредот на мониторинг треба да биде утврден од страна на лекарот.

Интервалот помеѓу две дози не смее да биде пократок од еден месец.

Посебна популација

Нарушена функција на црниот дроб и/или на бубрегот

Не се направени конкретни испитувања со Eylea кај пациенти кои имаат нарушена функција на црниот дроб и/или на бубрегот.

Сегашните податоци не укажуваат на постоење на потреба од прилагодување на дозата на Eylea кај овие пациенти (види точка 5.2.)

Постари лица



Не се потребни посебни прилагодувања. Постои ограничено искуство кај пациенти постари од 75 години со ДМЕ.

Педијатриска популација

Кај деца и адолесценти не се утврдени безбедноста и ефикасноста. Не постои потреба за употреба на Eylea кај педијатриска популација со индикации влажна сенилна макуларна дегенерација (вСМД), оклузија на централна ретинална вена (ОЦРВ), оклузија на гранка на ретинална вена (ОГРВ) дијабетски макуларен едем (ДМЕ) и миопична ХНВ.

Метод на давање

Интравитреалните инјекции мора да се даваат од страна на квалификуван лекар кој има искуство во давањето на интравитреални инјекции, во согласност со медицинските стандарди и важечките упатства. Во основа, потребно е да се обезбедат адекватна анестезија и асепса, вклучително и локално микробицидно средство со широк спектар (на пример повидон јод нанесен на периокуларната кожа, на очните капаци и на окуларната површина). Се препорачува хируршка дезинфекција на рацете, стерилни ракавици, стерилна покривка и стерилен спекулум за очни капаци (или еквивалент).

Инјекциската игла треба да се вметне 3,5-4,0 mm зад работ (limbus) во стаклестото тело, со што се избегнува хоризонталниот меридијан и се насочува кон центарот на очното јаболко. Потоа се вбригува инјекцискиот волумен од 0,05 ml. За други последователни инјекции треба да се користи различно место на склерата.

Веднаш по интравитреалната инјекција пациентите треба да се следат за евентуално зголемување на интраокуларниот притисок. Ваквото следење може да се состои од проверка на перфузија на оптичкиот нерв или тонометрија. Ако е неопходно, на располагање треба да се има и стерилна опрема за парацентеза.

По интравитреалната инјекција пациентите треба да бидат инструирани веднаш да пријават било какви симптоми кои би упатувале на ендофталмитис (на пример: болка во окото, црвенило во окото, фотофобија, заматен вид).

Секоја вијала треба да се користи само за лекување на едно око. Екстракција на повеќекратни дози од една вијала, може да го зголеми ризикот од контаминација и подоцнежна инфекција.

Вијалата содржи поголемо количество отколку препорачаната доза од 2 mg афлиберцепт (еквивалентен на 0.05 ml раствор за инјектирање), Волуменот што може да се повлече од вијалата не треба да се користи целосно. Волуменот што може да се извлече од Eylea вијалата, е најмалку 0,1 ml. . Волуменот кој претставува вишок мора да се отстрани пред да инјектирање на препорачаната доза (види дел 6.6).

Инјектирањето на целиот волумен (целата доза) од вијалата може да резултира со предозирање. За да ги отстраниме воздушните меурчиња заедно со вишокот од дозата, бавно го притискаме клипот така што рамниот раб на клипот да се усогласи со линијата што означува 0,05 ml на шприцот (еквивалентно на 0.05 ml т.е. 2 mg афлиберцепт) види дел 4.9 и 6.6).

По направеното инјектирање да се фрлат сите неупотребени производи.



За начинот на постапување со лекот види точката 6.6.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција афлиберцепт или на било кој ексципиент од точката 6.1.

Активна или суспектна окуларна или периокуларна инфекција.

Активно тешко интраокуларно воспаление.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Реакции поврзани со апликација на интравитреална инјекција

Интравитреалните инјекции, вклучувајќи ги и оние со Eylea, биле поврзани со ендодталмитис, интраокуларно воспаление, регматогена ретинална аблација, кинење на ретината и јатрогена трауматска катаракта (види дел 4.8). Кога се дава Eylea секогаш треба да се применуваат соодветни асептични техники за инјектирање. Покрај тоа, пациентите треба да се следат во текот на неделата по инјекција, за да се овозможи рано лекување ако се појави инфекција. Пациентите треба да бидат инстурнирани веднаш да пријават било какви симптоми што укажуваат на ендодталмитис или било кој од горенаведените настани.

Вијалата содржи повеќе од препорачаната доза од 2 mg афлиберцепт (еквивалентно на 0,05 ml).

Вишокот волумен мора да се отстрани пред администрацијата (види дел 4.2 и 6.6).

Забележани се зголемувања на интраокуларниот притисок во период до 60 минути по интравитреалната инјекција, вклучувајќи ја и онаа со Eylea (види точка 4.8.). Потребна е посебна претпазливост кај пациенти со недоволно контролиран глауком (да не се прави инјектирањето на Eylea додека интраокуларниот притисок изнесува ≥ 30 mmHg). Во секој случај и интраокуларниот притисок и перфузијата на оптичкиот нерв треба да се следат и соодветно да се третираат.

Имуногеност

Бидејќи станува збор за терапевтски протеин, кај Eylea постои потенцијал за имуногеност (види точка 4.8.). Пациентите треба да бидат инстурнирани веднаш да пријават било какви знаци или симптоми на интраокуларно воспаление како што се болка, фотофобија или црвенило, што може да биде клинички знак кој се должи на хиперсензитивноста.

Системски ефекти

По интравитреалното инјектирање на VEGF инхибиторите во одредени случаи се забележани системски несакани ефекти од типот на неокуларни крварења и артериски тромбоемолски настани и постои теоретски ризик тие да се поврзани со VEGF инхибицијата. Постојат ограничени податоци за безбедност во лекување на пациенти со ОЦРВ, ОФРВ, ДМЕ или миопична ХНВ со историја на мозочен удар или транзиторен исхемичен напад или миокарден инфаркт во последните 6 месеци. Треба да се внимава при лекување на овие пациенти.

Друго

Како и за другите интравитреални анти-VEGF терапии и за сенилна макуларна дегенерација (СМД), оклузија на централна ретинална вена (ОЦРВ), оклузија на гранка на ретинална вена (ОГРВ), дијабетски макуларен едем (ДМЕ) и миопична хороидална неоваскуларизација (миопична ХНВ), важи следново:

- Не се направени систематски проучувања на безбедноста и ефикасноста на терапијата со Eylea кога се вбригува истовремено во двете очи (види точка 5.1). Ако се прави билатерален третман во исто време, ова може да доведе до зголемена системска изложеност, што може да го зголеми ризикот од системски несакани дејства.
- Истовремена употреба на други анти-VEGF (васкуларен ендотелен фактор на раст) Нема расположливи податоци за истовремена употреба на Eylea со други анти-VEGF медицински производи (системски или окуларни).
- Фактори на ризик поврзани со појава на раскинување на пигментниот епител на ретината по анти-VEGF терапија за влажна форма на сенилна макуларна дегенерација (СМД), вклучуваат обемно и/или високо одлепување на пигментниот епител на ретината. Кога се започнува со терапија со Eylea потребно е да се биде претпазлив кај пациенти кои ги имаат овие ризик фактори за раскинување на пигментниот епител на ретината.
- Треба да се прекине со лекување на пациенти со регматогено одлепување на ретината или со макуларни дупки од трет или четврти стадиум.
- Во случај на пукање на ретината лекувањето треба да се прекине и не треба да продолжи сè додека таквото пукање не биде соодветно коригирано.
- Лекувањето не треба да продолжи пред следниот закажан третман во следните случаи:
 - Намалување на најдобро коригираната острина на видот (BCVA) со ≥ 30 букви, во споредба со последната направена проверка на острината на видот;
 - Субретинално крварење во кое е зафатен центарот на фовеата или, ако големината на крварењето е $\geq 50\%$, од вкупната големина на лезијата
- Во случај на извршен или планиран интродукторен хируршки зафат дозата треба да биде прекината во рамките на претходните или следните 28 дена.
- Eylea не треба да се користи во текот на бременоста освен ако потенцијалната корист е поголема од потенцијалниот ризик за фетусот (види точка 4.6).
- Жените во репродуктивен период мора да користат ефикасна контрацепција за време на терапијата и најмалку 3 месеци по последното интравитреално инјектирање на афлиберцепт (види точка 4.6).
- Постои ограничено искуство во лекување на пациенти со исхемична ОЦРВ и ОГРВ. Кај пациенти со клинички знаци на неповратна исхемична загуба на визуелната функција, третманот не се препорачува.

Популации со ограничени податоци

Постои само ограничено искуство во терапијата на пациентите со ДМЕ поради дијабетес тип I или кај дијабетични пациенти со HbA1c над 12% или со пролиферативна дијабетска ретинопатија. Eylea не е испитувана кај пациенти со активни системски инфекции или кај пациенти со истовремени очни состојби како што се ретинално одлепување или макуларна дупка. Исто така нема искуство во лекување со Eylea кај дијабетични пациенти со неконтролирана хипертензија. Овој недостаток на информации треба да се земе во предвид од страна на лекарот при лекување на овие пациенти.



Кај миопична ХНВ нема искуство со Eylea во третманот на не-азиски пациенти, пациенти кои претходно биле подложени на третман за миопична ХНВ и пациенти со екстрафовеални лезии.

4.5. Интеракција со други лекови и други видови на интеракција

Не се направени истражувања во однос на интеракциите.

Не е направено истражување за истовремената употреба на фотодинамична терапија (PDT) со вертепорфин и Eylea и од тие причини не е утврден безбедносниот профил.

4.6. Плодност, бременост и доење

Жени во репродуктивен период

Жените во репродуктивен период мора да користат ефикасна контрацепција за време на терапијата и најмалку 3 месеци по последното интравитреално инјектирање на афлиберцепт (види точка 4.4).

Бременост

Нема податоци за употребата на афлиберцепт кај бремени жени.

Истражувањата кај животни покажуваат појава на ембрио-фетална токсичност (види точка 5.3.).

Иако системската изложеност по вбризгувањето во окото е многу ниска, сепак не се препорачува употребата на Eylea за време на бременост, освен ако потенцијалните бенефити се поголеми од потенцијалниот ризик врз фетусот.

Доење

Врз основа на многу мал број на податоци кај луѓе, афлиберцепт може да се излучи во мајчиното млеко во мали количини. Афлиберцепт е голема протеинска молекула и количината на лекот кој се апсорбира од доенчето се очекува да биде минимална. Ефектите на афлиберцепт на доено новороденче/доенче се непознати.

Како мерка на претпазливост, доењето не се препорачува за време на употреба на Eylea .

Плодност

Резултатите од истражувања кај животни со висока системска изложеност укажуваат дека афлиберцепт може да ја наруши плодноста кај машките и женските единки (види точка 5.3.). Овие ефекти не се очекуваат по направено вбризгување во окото со многу ниска системска изложеност.

4.7. Влијание врз способноста за возење и користење на машини

Инјекциите со Eylea имаат минорно влијание врз способноста за возење и користењето на машини поради можните привремени визуелни пореметувања кои се поврзани или со инјекцијата или со прегледот на окото. Пациентите не треба да возат ниту да користат машини сè додека нивната визуелна функција целосно не се опорави.

4.8 Несакани дејства



Резиме на безбедносниот профил

Вкупно 3102 пациенти ја сочинувале безбедносната популација во седум студии од фаза III. Од нив, 2501 пациенти биле третирани со препорачаната доза од 2 mg.

Сериозни окуларни несакани дејства во испитуваното око поврзани со постапката за инјектирање се случиле кај помалку од 1 на 1900 интравитреални инјекции со Eylea и вклучувале слепило, ендофталмитис, одлепување на ретината, трауматска катракта, катаракта, крварење во стаклестото тело, одлепување на стаклестото тело и зголемен интраокуларен притисок (види дел 4.4).

Најчесто забележани несакани реакции (кај најмалку 5% од пациентите третирани со Eylea) биле конјунктивална хеморагија (25%), ретинална хеморагија (11%), намалена острина на видот (11%), болка во очите (10%), катаракта (8%), зголемен интраокуларен притисок (8%), одлепување на стаклестото тело (7%) и витреални опацитети (7%) .

Табеларен приказ на несаканите реакции

Податоците за безбедност наведени подолу ги содржат сите несакани реакции од осумте фаза III студии за индикациите влажна сенилна макуларна дегенерација (СМД), оклузија на централна ретинална вена (ОЦРВ), оклузија на гранка на ретинална вена (ОГРВ) дијабетски макуларен едем (ДМЕ) и миопична ХНВ со разумна причинско-последична поврзаност со постапката на инјектирање или со медицинскиот производ.

Несаканите реакции се прикажани според системско-органската класа и зачестеност, со користење на следната конвенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$ пациенти).

Во рамките на секоја група, несаканите реакции се прикажани по редослед на намалување на сериозноста.

Табела 1: Сите несакани реакции појавени од терапијата со лекот кај пациенти во студии од фаза III (свкупни податоци од фаза III студии за индикациите влажна СМД, ОЦРВ, ОГРВ, ДМЕ и миопична ХНВ) или за време на постмаркетиншкиот период.

Системско-органска класа	Многу чести	Чести	Невообичаени	Ретки
Пореметувања на имунолошкиот систем			Хиперсензитивност ***	
Пореметувања на окото	Намалена острина на видот, Ретинална	Раскинување на пигментниот епител на ретината *	Ендофталмитис **, одлепување на ретината,	Слепило Трауматска катаракта, Витритис,



	<p>хеморагија Конјунктивно крварење, Болка во окото</p>	<p>Одлепување на пигментниот епител на ретината *, Ретинална дегенерација, Хеморагија во стаклестото тело Катаракта, Кортикална катаракта Нуклеарна катаракта, Субкапсуларна катаракта, Ерозија на корнеа, Абразија на корнеа, Зголемен интраокуларен притисок, Заматен вид, Витреални опацитети, Одлепување на стаклестото тело, Болка на местото на инјектирање, Чувство на туѓо тело во очите, Зголемено солзење, Едем на очните капаци, Крварење на местото на инјектирање, Точкаст кератитис, Конјунктивална хиперимија, Окуларна хиперимија</p>	<p>Кинење на ретината, Иритис, Увеитис, Иридоциклитис, Заматување на леќата, Дефект на епителот на корнеата, Иритација на местото на инјектирање, Абнормално чувство во окото, Иритација на очните капаци, Блесок во предна комора, Корнеален едем</p>	<p>Хипопион</p>
--	---	--	--	-----------------



- * Состојби што се знае дека се поврзани со влажна СМД. Забележани само во студии со влажна СМД.
- ** Културно-позитивен и културно-негативен ендоталмитис
- *** За време на постмаркетиншкиот период, пријавите на хиперсензитивност вклучуваат исип, чешање, уртикарија и изолирани случаи на сериозна анафилактична / анафилатоидна реакција.

Опис на некои од несаканите реакции

Во истражувањата од фаза III за влажна сенилна макуларна дегенерација (СМД) забележано е зголемена инциденца на конјунктивно крварење кај пациенти кои примале антиромбоцитни лекови. Оваа зголемена инциденца била споредлива помеѓу пациентите лекувани со ранибизумаб и Eylea.

Артериските тромбоемболиски настани (АТЕ) се несакани дејства кои се потенцијално поврзани со системското инхибирање на VEGF. Постои теоретски ризик од артериски тромбоемболиски настани по интравитреална употреба на VEGF инхибиторите.

Ниска стапка на артериски тромбоемболиски настани беше забележана во клиничките студии со Eylea кај пациенти со СМД, ДМЕ, ОРВ и миоична ХНВ. Во сите индикации не е забележана во групата третирана со аблиберцепт и соодветната група како компаратор.

Како и кај сите други терапевтски протени, и тука постои потенцијал за имуногеничност со Eylea.

Пријавување на суспектни несакани реакции

Пријавувањето на суспектни несакани реакции по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем за пријавување.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Во клиничките испитувања беа користени дози до 4 mg, во месечни интервали, и забележани беа изолирани случаи на предозирање со 8 mg.

Предозирањето со поголем волумен (доза) на инјектирање може да го зголеми интраокуларниот притисок. Од овие причини, доколку дојде до предозирање, потребно е да се следи интраокуларниот притисок и ако е потребно да се започне со адекватен третман по проценка на лекарот (види дел 6.6).

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: офталмолошки/ антинеоваскуларни лекови
АТС код: S01LA05



Афлиберцепт претставува рекомбинантен фузиски протеин кој се состои од делови на вонклеточни домejни на рецептори 1 и 2 од човечки васкуларен ендотелијален фактор на раст (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor), врзан за Fc делот од човековиот IgG1.

Афлиберцепт се произведува во K1 клетките од јajници на кинески 'рчак (CHO) со користење на технологија на рекомбинантна ДНК.

Афлиберцепт делува како растворлив рецептор – „мамка“, кој се врзува за VEGF-A и PlGF со повисок афинитет отколку нивните природни рецептори и поради тоа може да го инхибира врзувањето и активирањето на овие сродни VEGF рецептори.

Механизам на делување

Васкуларниот ендотелен фактор на раст-A (VEGF-A) и плацентниот фактор на раст (PlGF) припаѓаат на VEGF семејството на ангиогени фактори кои може да делуваат како моќни митогенски, хемотактични и фактори на васкуларна пермеабилност на ендотелните клетки. VEGF делува преку две рецепторни тирозин кинази, VEGFR-1 и VEGFR-2, кои се наоѓаат на површината на ендотелните клетки. PlGF се врзува само за VEGFR-1 кој исто така се наоѓа на површината на леукоцитите. Прекумерна активација на овие рецептори од страна на VEGF-A може да доведе до патолошка неоваскуларизација и преголема васкуларна пермеабилност. Во овие процеси PlGF може да се јави како синергист на VEGF-A, а за него исто така е познато дека поттикнува инфилтрација на леукоцитите и васкуларно воспаление.

Фармакодинамски ефекти

Влажна СМД

Влажната сенилна макуларна дегенерација (СМД) се карактеризира со патолошка хороидална неоваскуларизација (CNV). Истекувањето на крв и течност од CNV може да предизвика задебелување или едем и/ или суб-/интра-ретиално крварење, што предизвикува губење на острината на видот.

Кај пациентите лекувани со Eylea (една инјекција секој месец, во период од три последователни месеци, по што следи една инјекција на секои два месеци) дебелината на ретината се намалува брзо по започнувањето на третманот, а се намалува и средната големина на CNV лезијата, што е конзистентно со резултатите забележани со примена на 0,5 mg ранибизумаб секој месец.

Кај VIEW1 студијата имаше средни намалувања на дебелината на ретината при оптичко-кохерентна томографија (ОСТ) (-130 и -129 микрони во 52-та недела со користење на 2 mg Eylea на секои два месеци и на 0,5 mg ранибизумаб секој месец во групите пациенти кои беа проучувани,соодветно). Кај VIEW2 студијата исто така во 52-та недела имаше средни намалувања на дебелината на ретината при ОСТ (-149 и -139 микрони со користење на 2 mg Eylea на секои два месеци и на 0,5 mg ранибизумаб секој месец вој групите пациенти кои беа проучувани, соодветно).

Намалување на големината на CNV и намалувањето на дебелината на ретината обично се задржуваат во втората година од проучувањата.



Студијата ALTAIR што била спроведена кај јапонски пациенти со влажна СМД кои претходно не биле подложени на терапија на, покажала слични резултати како студијата VIEW со користење на 3 иницијални инјекции Eylea од 2mg месечно, по што следи една инјекција после 2 месеца и потоа продолжувајќи со режим лекувај и продолжи (tread-and-extend) со варијабилни интервали на терапија (2 или 4-неделно прилагодување) до максимум 16-неделен интервал, согласно претходно утврден критериум. Во 52-та недела имало средно намалување на централната ретинална дебелина на ОСТ од -134,4 микрони кај групата со 2-неделно прилагодување и -126,1 микрони кај групата со 4-неделно прилагодување. Соодносот на пациентите без течност на ОСТ во 52-та недела бил 68,3% кај групата со 2-неделно прилагодување и 69,1% кај групата со 4-неделно прилагодување. Намалувањето на централната ретинална дебелина генерално е одржано при двата режима и во втората година од студијата ALTAIR.

Студијата ARIES беше спроведена да ја истражи не-инфериорноста на режимот лекувај и продолжи (treat-and-extend) по 3 месечни инјекции на Eylea од 2 mg, следена со една дополнителна инјекција после 2 месеци, наспроти режимот лекувај и продолжи (treat-and-extend) после една година од лекувањето. За пациенти кои имале потреба почесто Q8 дозирање барем еднаш во текот на студијата, CRT останала повисока, но средното намалување на CRT од почетокот до 104 недела беше -160,4 микрони, слично како и пациентите третирани во Q8 или поретки интервали.

Макуларен едем секундарно на ОЦРВ и ОГРВ

Кај ОЦРВ и ОГРВ се јавува ретинална исхемија и сигнализира ослободување на VEGF, што за возврат ги дестабилизира тесните врски и промовира ендотелијална клеточна пролиферација. До-регулирањето на VEGF е поврзано со распаѓање на крвната бариера на мрежницата, а ова зголемување на васкуларната пропустливост резултира со ретинален едем, стимулација на клеточен раст на ендотелиумот и неоваскуларизација.

Кај пациентите третирани со Eylea (една инјекција секој месец за шест месеци) имало доследен, брз и силен одговор во морфологијата (централна ретинална дебелина [CRT]). Во 24 недела намалувањето на централна ретинална дебелина [CRT] била статистички супериорна во однос на контролната група во сите три студии (-457 микрони наспроти -145 микрони во COPERNICUS; - 449 микрони наспроти -169 микрони во GALILEO и

VIBRANT кај ОГРВ -280 микрони наспроти -128 микрони). Ова намалување во однос на почетната состојба се одржувало до крај на студијата, 100 недела во COPERNICUS, 76 недела во GALILEO и 52 недела во VIBRANT .

Дијабетски макуларен едем

Дијабетскиот макуларен едем се карактеризира со зголемена вазопермеабилност и оштетување на капиларите на ретината, што може да резултира со губење на острината на видот.

Кај пациентите третирани со Eylea, од кои повеќето биле класифицирани дека имаат дијабетес тип II, бил забележан брз и интензивен одговор во морфологијата (централната ретинална дебелина [CRT], нивото на DRSS)



Во VIVID-DME и VISTA-DME студиите имало средни намалувања на ретиналната дебелина на оптички кохерентна томографија (ОСТ) во 52-та недела биле (-192,4 и -183,1 микрони за Eylea 2Q8 групите и -66,2 и -73,3 микрони за контролните групи, соодветно). Во 100-та недела намалувањето е одржано со -195,8 и -191,1 микрони за Eylea 2Q8 групите и -85,7 и -83,9 микрони за контролните групи, во VIVID-DME и VISTA-DME студиите, соодветно.

Подобрување ≥ 2 нивоа во DRSS било оценето на однапред определен начин во VIVID-DME и VISTA-DME. Резултатот на DRSS бил споредлив кај 73,7% од пациентите во VIVID-DME и 98,3% од пациентите во VISTA-DME. Во 52-та недела, 27,7% и 29,1% од Eylea 2Q8 групите и 7,5% и 14,3% од контролните групи имале подобрување \geq на 2 чекор во DRSS. Во 100-та недела, соодветните проценти биле 32,6% и 37,1% од Eylea 2Q8 групите и 8,2% и 15,6% од контролните групи.

Студијата VIOLET исптувала три различни режими на дозирање на Eylea 2 mg за третман на DME по најмалку една година третман со фиксни интервали, по ударните 5 месечни дози проследено со дозирање на секои 2 месеци. Во 52-та недела и 100-та недела од студијата, т.е. втората и третата година од третманот, просечните промени во CRT беа клинички слични за тераписките режими treat-and-extend (2T&E), pro re nata (2PRN) и 2Q8, соодветно, -2,1, 2,2 и -18,8 микрони во 52-та недела и 2,3, -13,9 и -15,5 микрони во 100-та недела.

Миопична хороидална неоваскуларизација

Миопична хороидална неоваскуларизација (миопична ХНВ) е честа причина за губење на видот кај возрасни со патолошка миопија. Таа се развива како механизам на заздравување на рана, последователно на раскинување на Bruch-овата мембрана и претставува настан најопасен за видот, кај патолошката миопија.

Кај пациенти третирани со Eylea во студијата MYRROR (една инјекција дадена на почетокот на терапијата, со дополнителни инјекции дадени во случај на перзистенција на болеста или нејзино повторување), дебелината на ретината била намалена веднаш по почетокот на третманот и биле во корист на Eylea во 24 недела (-79 микрони и -4 микрони за групата третирана со Eylea 2 mg и контролната група, соодветно). Намалувањето во однос на почетната состојба на дебелината на ретината во групата со Eylea 2 mg се одржала во текот на 48 недели. Истовремено била намалена и лезијата на CNV.

Клиничка ефикасност и безбедност

Влажна СМД

Безбедноста и ефикасноста на Eylea беа оценети во две рандомизирани, мулти-центрични, двојнослепи, активно контролирани студии кај пациенти со влажна сенилна макуларна дегенерација (СМД). Во двете истражувања (VIEW1 и VIEW2) биле лекувани и евалуирани вкупно 2.412 пациенти, (1.817 лица лекувани со Eylea). Во секое од овие студии пациентите беа избирани по случаен избор во сооднос 1:1:1:1 на 1 од 4 режими на дозирање:

- 1) 2 mg на Eylea давани на секои 8 недели по три првични месечни дози (Eylea 2Q8);
- 2) 2 mg на Eylea давани на секои 4 недели (Eylea 2Q4);
- 3) 0,5 mg на Eylea давани на секои 4 недели (Eylea 0,5Q4); и
- 4) 0,5 mg на ранибизумаб даван на секои 4 недели (ранибизумаб 0,5Q4)



Возраста на пациентите варираше од 49 до 99 година (средна возраст: 76 години).

Во втората година од истражувањата пациентите продолжиле да ја примаат дозата кон која тие првично биле рандомизирани но врз основа на модифициран распоред за дозирање кој бил утврдун согласно проценката на визуелните и анатомски резултати, при што се имало во предвид и максималниот интервал за дозирање од 12 недели утврден со протокол.

И кај двете истражувања примарната крајна цел на ефикасност беше процентот на пациенти во популацијата согласно протоколот (Per protocol set) кои го зачувале видот, што се дефинира како губење на помалку од 15 букви од остријата на видот во 52-та недела, споредено со почетното ниво.

Во VIEW1 истражувањето, во 52-та недела вкупно 95,1% од пациентите во групата лекувана со Eylea 2Q8 го задржале видот, споредено со 94,4% од пациентите во групата лекувана со ранибизумаб 0,5Q4.

Во VIEW2 истражувањето, во 52-та недела вкупно 95,6% од пациентите во групата лекувана со Eylea 2Q8 го задржаа видот, споредено со 94,4% од пациентите во групата лекувана со ранибизумаб 0,5Q4. И во двете студии, лекувањето со Eylea се покажа како не инфериорно и клинички еквивалентно на групата лекувана со ранибизумаб 0,5Q4.

Детални резултати од заедничката анализа на двете истражувања се дадени во табелата 2 и графиконот 1 подолу.

Табела 2: Ефикасност во 52-та недела (примарна анализа) и во 96-тата недела; заеднички резултати од VIEW1 и VIEW2 истражувањата^{B)}

Ефикасност	Eylea 2Q8 ^{E)} (2 mg Eylea на секои 8 недели, по три првични месечни дози) (N =607)		Ранибизумаб 0,5Q4 (0,5 mg ранибизумаб на секои 4 недели) (N =595)	
	52 недела	96 недела ^{F)}	52 недела	96 недела ^{F)}
Среден број на инјекции од почетокот	7,6	11,2	12,3	16,5
Среден број на инјекции во втората година (од 52 до 96-та недела)		4,2		4,6
Процент на пациенти кои ја задржале остријата на видот (загуба на <15 букви BCVA ^{A)} (согласно протоколот)	95,33% ^{B)}	92,42%	92,42% ^{B)}	91,60%
Разлика ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Средна промена кај BCVA измерена согласно оценувањето на буквите според ETDRS ^{A)} од почетното ниво	8,40	7,62	8,74	7,89
Разлика кај LS ^{A)}	-0,32%	-0,25%		



Средна промена (букви според ETRDS) ^{C)} (95% CI) ^{A)}	(-1,87; 1,23) ^{Ф)}	(-1,98; 1,49) ^{Ф)}		
Процент на пациенти кои за 15 букви го подобриле видот од почетното ниво	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Разлика ^{C)} (95% CI) ^{A)}	-1,5% (-6,8%; 3,8%)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) BCVA = Best Corrected Visual Acuity (најдобро коригирана острината на видот)
 ETRDS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (студија за рано лекување на дијабетска ретинопатија)
 LS = Средина од најмалите квадратни вредности, изведено од ANCOVA

PPS: пер протокол сет

B) Анализа на целата популација (FAS), пренесување на резултатите од последната опсервација (LOCF) за сите анализи освен кај оној дел од пациентите кои ја задржале острината на видот во 52-та недела, согласно протоколот (PPS)

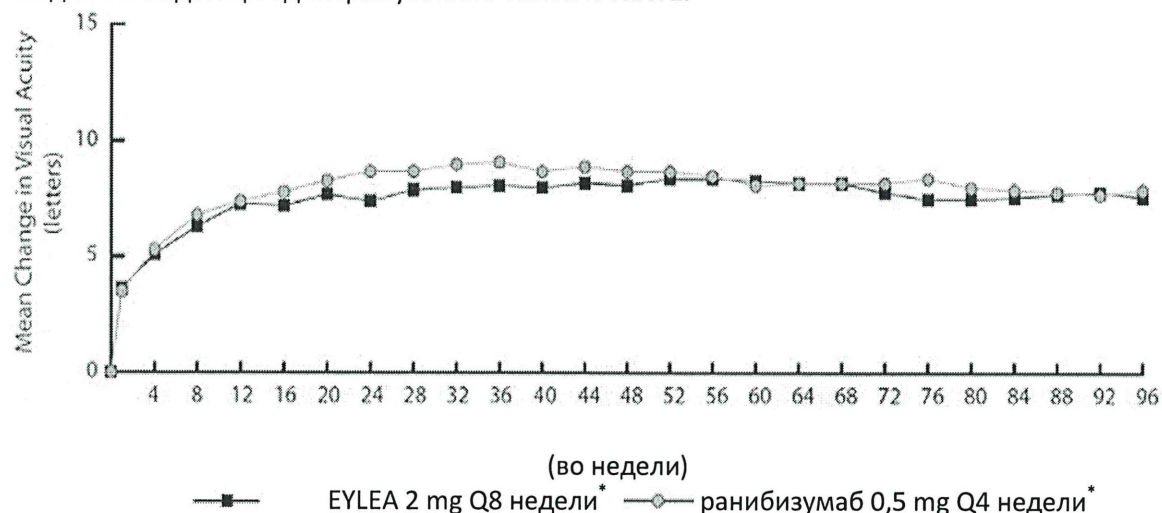
C) Разликата е вредноста на групата со Eylea минус вредноста на групата со ранибизумаб. Позитивната вредност оди во корист на Eylea.

D) Интервал на доверба (CI) пресметан со нормална приближност

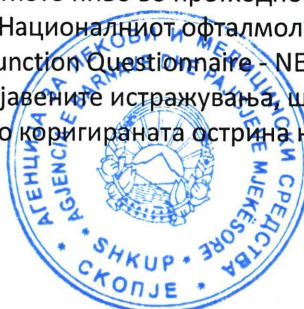
E) По започнувањето на третманот со три месечни дози

F) Интервал на доверба која е целосно над -10% укажува дека Eylea не е помалку ефикасна во однос на ранибизумаб

Слика 1. Средна промена на острината на видот од почетната вредност до 96-та недела, со заеднички податоци од истражувањата VIEW1 и VIEW2.



Комбинираната анализа на податоците од истражувањата VIEW1 и VIEW2 покажува дека Eylea предизвика клинички значајни промени од почетното ниво во претходно утврдената секундарна цел за ефикасност измерено со прашалникот на Националниот офталмолошки институт за визуелна функција (National Eye Institute Visual Function Questionnaire - NEI VFQ-25)). Големината на тие промени е слична на онаа забележана кај објавените истражувања, што одговара на подобрувањето на видот за 15 букви кај најдобро коригираната острината на видот (Best Corrected Visual Acuity - BCVA).



Во втората година од истражувањата ефикасноста целосно беше одржана до последното оценување кое беше направено во 96-тата недела и 2-4% од пациентите имаа потреба од сите инјекции на месечна основа додека 1/3 од пациентите имале потреба од најмалку една инјекција со интервал на лекување од само еден месец.

Кај сите групи во двете истражувања беше забележано намалување на средната големина на хороидалната неоваскуларизација (CNV).

Резултатите за ефикасноста кај сите оценувани подгрупи (полова и расна припадност, острина на видот на почетокот, тип на лезија, големина на лезија) во секое истражување и во комбинираната анализа одговараат на резултатите добиени за целата популација.

ALTAIR е мултицентрична, рандомизирана, отворена студија спроведена во период од 96 недели на 247 случајно избрани јапонски пациенти со влажна СМД, кои претходно не биле третирани, дизајнирана со цел да ги утврди ефикасноста и безбедноста на Eylea после два различни интервали на прилагодување (2-неделен и 4-неделен) на режимот лекувај и продолжи (treat-and-extend).

Сите пациенти добивале месечна доза на Eylea од 2 mg во период од 3 месеци, па потоа по една инјекција на секои 2 месеци. После 16-тата недела, пациентите биле поделени во две групи по случаен избор 1:1: 1) лекувај и продолжи (treat-and-extend) со Eylea со 2-неделен интервал на прилагодување, 2) лекувај и продолжи (treat-and-extend) со Eylea со 4-неделен интервал на прилагодување. За продолжување или кrateње на терапискиот интервал бил одлучувано врз база на визуелните и/или анатомски критериуми дефинирани од протоколот со максималниот тераписки интервал од 16 недели за двете групи.

Примарната цел на ефикасноста била средна промена на BCVA од почетокот до 52-та недела. Секундарниот цел на ефикасноста бил процентот на пациентите кои не изгубиле ≥ 15 букви и оние пациенти кои добиле најмалку 15 букви од BCVA од почетокот до 52-та недела.

Во 52-та недела, пациентите во режимот лекувај и продолжи (treat-and-extend) со 2-неделно прилагодување добиле значителни 9,0 букви од почетокот на третманот, во однос на 8,4 букви кај оние од групата со 4-неделно прилагодување [LS означува средна промена во букви (95% CI): -0.4 (-3.8.3.0), ANCOVA]. Процентот на пациентите кое не изгубиле ≥ 15 букви во двете третирани групации бил сличен (96,7% во групата со 2-неделно и 95,9% во групата со 4-неделно прилагодување. Процентот на пациентите кои добиле ≥ 15 букви во 52-та недела бил 32,5% кај групата со 2-неделно и 30,9% кај групата со 4-неделно прилагодување. Процентот на пациентите кои го зголемиле терапискиот интервал на 12 или повеќе недели бил 42,3% кај групата со 2-неделно и 49,6% кај групата со 4-неделно прилагодување. Понатаму, во групата со 4-неделно прилагодување, кај 40,7% од пациентите интервалот бил продолжен на 16 недели. При последната визита, до 52-та недела, 56,8% од групата со 2-неделно и 57,8% од групата со 4-неделно прилагодување ја добиле нивната инјекција закажана во интервал од 12 и повеќе недели. Окуларните и системските безбедносни профили биле слични на оние забележани во главните/примарните студии VIEW1 и VIEW2.

Во втората година од студијата, ефикасноста генерално се одржала, вклучувајќи ја и последната проценка во 96-та недела, со средна добивка од 7,6 букви за во групата со 2-неделно и 6.1-буква во групата со 4-неделно прилагодување. Процентот на пациенти кои го продолжиле



терапевскиот интервал до 12 недели или подолго бил 56,9% во групата со 2-неделно прилагодување и 60,2% во групата со 4-неделно прилагодување. На последната визита пред 96та недела, 64,9% и 61,2% од пациентите во 2-неделна и 4-неделна група за прилагодување ја добиле нивната следна инјекција закажана во интервал од 12 недели и повеќе. Во текот на втората година од третманот, пациентите и во 2-неделна и 4-неделна група за прилагодување добиле просечно 3,6 и 3,7 инјекции, соодветно. Во терапевскиот период од 2 години пациентите добиле просечно 10,4 инјекции.

Студијата ARIES е 104-неделна мултицентрична, рандомизирана, отворена, активно-контролирана студија кај 269 пациенти за третман на пациенти со влажна CMD, кои претходно не биле лекувани, дизајнирана да ја процени не-инфериорноста во однос на ефикасноста, како и безбедноста со дозниот режим третирај и продолжи после 3 ударни месечни дози следена со со продолжување на 2 месечни интервали наспроти режимот лекувај и продолжи (treat-and-extend), започнато после првата година од третманот.

Студијата ARIES, исто така, го истражува процентот на пациенти кои бараат почесто лекување од 8 недели, врз основа на одлуката на истражувачот. Од 269 пациенти, 62 пациенти примиле почести дози барем еднаш во текот на студијата. Таквите пациенти останале во студијата и примале третман според најдобрата клиничка проценка, но не почесто од 4 недели и нивните интервали за лекување потоа можеле да се продолжат повторно. Просечниот интервал на лекување по одлуката за почесто лекување била 6,1 недели. BCVA во 104 недела била помала кај пациенти кои барале поинтензивен третман барем еднаш во текот на студијата во споредба со пациентите кои немале потреба и просечната промена во BCVA од почетокот до крајот на студијата била $+2,3 \pm 15,6$ букви. Меѓу пациентите кои биле третирани почесто, 85,5% го одржувале видот, односно изгубиле помалку од 15 букви, а 19,4% добиле 15 букви или повеќе. Безбедносниот профил на пациенти третирани почесто од секои 8 недели беше споредлив со безбедносните податоци во VIEW 1 и VIEW 2.

Макуларен едем секундарно на ЦРВО

Безбедноста и ефикасноста на Eylea беа оценети во две рандомизирани, мулти-центрични, двојнослепи, лажно-контролирани студии кај пациенти со макуларен едем секундарно на ЦРВО (COPERNICUS и GALILEO). Вкупно 358 пациенти биле третирани и оценети за ефикасност (217 со Eylea),. Возраста на пациентите варираше од 22 до 89 години со средна вредност од 64 години. Во студиите со ЦРВО, приближно 52% од пациентите (112/217)кои биле рандомизирани во групата со Eylea биле на возраст од 65 години или постари, и околу 18% (38/217) биле на возраст од 75 или постари.

Во двете студии на пациентите по случаен избор им било доделено во однос 3:2 или 2 mg Eylea на секои 4 недели (2Q4) или контролната група добила лажни инјекции секои 4 недели, вкупно 6 инјекции.

По 6 месечни инјекции, пациентите добиле терапија, само ако ги исполниле пред-одредените критериуми за повторен третман, освен за пациентите во контролната група во студијата GALILEO кои продолжиле да примаат лажна терапија (контрола на контрола) до 52-та недела. Почнувајќи од оваа временска точка на сите пациенти им била понудена терапија, ако ги исполнувале пред-одредените критериуми.



Во двете студии примарна цел на ефикасност била бројот на пациенти кои добиле најмалку 15 букви кај BCVA во 24-та недела во споредба со почетното ниво. Секундарната цел за ефикасност била промена на видната острина во 24-та недела во споредба со почетното ниво.

Разликата помеѓу двете третирани групи била статистички значајна во корист на Eylea во двете студии. Во двете клучни студии максималното подобрување на визуелната острина се постигнала во 3-от месец со последователно стабилизирање на ефектот на визуелна острина и централна ретинална дебелина до 6 месец. Статистички значајна разлика се одржувала во текот на 52-та недела.

Детални резултати од анализата на двете студии се прикажани во табелата 3 и сликата 2 подолу.



Табела 3: Ефикасност во 24-та недела, 52-та недела и 76/100-та недела (целосен сет на анализа со LOCF^С) во студиите GALILEO и COPERNICUS

Ефикасност	COPERNICUS						GALILEO					
	24 Недела		52 Недела		100 Недела		24 Недела		52 Недела		76 Недела	
	Control (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Control ^Е (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Control ^{Е,Ф} (N = 73)	Eylea ^Ф 2 mg (N = 114)	Control (N = 68)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Control ^Г (N = 68)	Eylea ^Г 2 mg (n = 103)
Процент на пациенти кои добиле најмалку 15 букви кај BCVA ^С во споредба со почетното ниво	12%	56%	30%	55%	23.3%	49.1%	22%	60%	32%	60%	29.4%	57.3%
Разлика ^{А,Б,Е} (95% CI) p-вредност		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
Средна промена во BCVA мерена според ETDRS ^С скала на букви во споредба со основното ниво (SD)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.8 (17.1)	16.2 (17.4)	1.5 (17.7)	13.0 (17.7)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)	3.8 (18.1)	16.9 (14.8)	6.2 (17.7)	13.7 (17.8)
Разлика во средна LS ^{А,С,Д,Е} (95% CI) p-вредност		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

^А) Разликата е Eylea 2 mg Q4 недели минус контрола

^Б) Разликата и интервалот на доверба (CI) се пресметани со употреба на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) тест, адаптиран за регион (Америка наспроти остатокот од светот за COPERNICUS и Европа наспроти Азија/ Пацифик за GALILEO) и основната BCVA категорија: (> 20/200 и ≤ 20/200)

^С) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (најдобро коригирана острина на видот)

^Д) ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (студија за рано лекување на дијабетска ретинопатија)

^Е) LOCF: Last Observation Carried Forward (пренесено последно набљудување)

^Ф) SD: Standard deviation (стандардна девијација)

^Г) LS: Средина од најмалите квадратни вредности, изведено од ANCOVA

^Г) LS средина разлика и интервал на доверба (CI) според модел ANCOVA со фактори на тераписка група, за регион (Америка наспроти остатокот од светот за COPERNICUS и Европа наспроти Азија/ Пацифик за GALILEO) и основната BCVA категорија: (> 20/200 и ≤ 20/200)



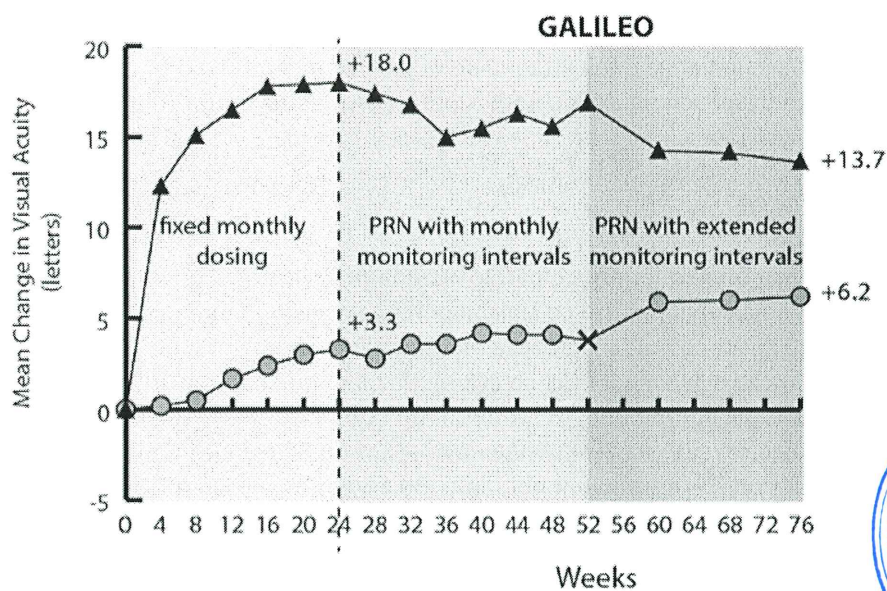
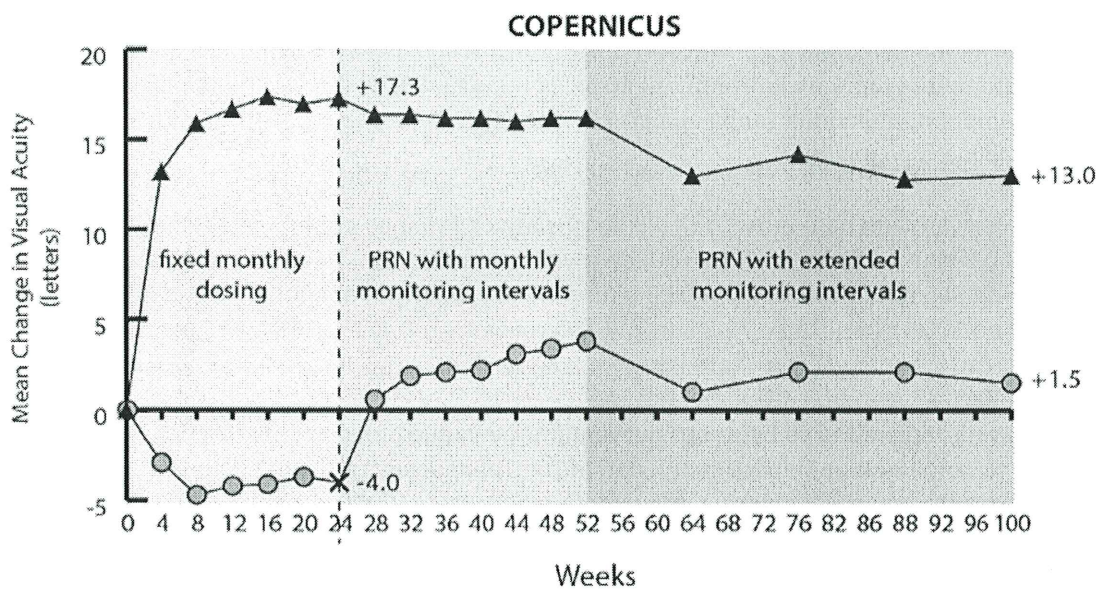
^{E)} Во студија COPERNICUS контролната група на пациенти можела да добие Eylea по потреба, најкратко на секои 4 недели од 24-та недела до 52-та недела; пациенти имале посети на секои 4 недели.

^{Ф)} Во студија COPERNICUS и контролната група и групата која примала Eylea 2 mg добивале Eylea 2 mg по потреба најкратко на секои 4 недели почнувајќи од 52-та недела до 96-та недела; пациенти имале задолжителни квартални посети, но може да имале почести посети како на секои 4 недели доколку било потребно.

^{Г)} Во студија GALILEO и контролната група и групата која примала Eylea 2 mg добивале 2 mg Eylea по потреба на секои 8 недели почнувајќи од 52-та недела до 68 недела; пациенти имале задолжителни посети на секои 8 недели.



Слика 2: Средна промена на острината на видот од почетната вредност до 76/100-та недела по тераписка група за студиите GALILEO и COPERNICUS (целосен сет на анализа)



EYLEA 2 mg
 Control Group

X Indicates the switch of the control group to PRN treatment with EYLEA 2mg



Процентот на перфузирани пациенти со ОЦРВ во студијата GALILEO во групата со Eylea бил 86,4 % (n = 89) и 79,4% (n = 54) во групата со плацебо. Во 24-та недела во групата со Eylea била 91,8 % (n = 89) и 85,5 % (n = 47) во групата со плацебо. Пациентите во голема мера биле во можност да го задржат својот перфузионен статус до 76-та недела 84,3% (n = 75). Бројот на перфузирани пациенти кои започнале со лажна терапија бил 79,4% (n = 54) на почетокот. Перфузијата во 24-та недела како примарна цел била 85,5 % (n = 47). Пациентите во лажната групата се префрлиле на Eylea според однапред утврдени критериуми во 52-та недела, 83,7% (n = 41) биле перфузирани во тоа време. Оваа пропорција била задржана до 76 недела со 84,3 % (n = 42) во групата со Eylea и 84% (n = 42) во групата со плацебо.

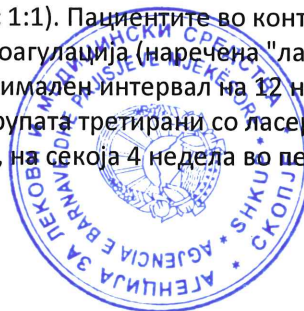
Процентот на перфузирани пациенти со ОЦРВ во групата со Eylea во студијата COPERNICUS на почетокот бил 67,5 % (n = 77) и 68,5 % (n = 50) во групата со плацебо.. Перфузијата во 24-та недела била 87,4 % (n = 90) во групата со Eylea и 58,6% (n = 34) во групата со плацебо.. Овие пропорции биле задржани до 100-та недела со 76,8% (n = 76) во групата со Eylea и 78% (n = 39) во групата со плацебо. Пациентите во плацебо групата имале право да примаат Eylea од 24-та недела.

Корисниот ефект на терапијата со Eylea врз визуелната функција бил сличен во основните подгрупи на перфузирани и не-перфузирани пациенти. Тераписките ефекти во другите евалуирани подгрупи (пр.возраст, пол, раса, почетна видна острина, траење на ОЦРВ) во секоја од студиите биле генерално конзистентни со резултатите од севкупната популација.

Во комбинирана анализа на податоците во студиите GALILEO и COPERNICUS, Eylea покажа клинички значајни промени од основното ниво во пред-определената секундарна цел на ефикасност на прашалникот за визуелна функција на Националниот очен институт (Nei VFQ -25). Големината на овие промени била слична на онаа видена во објавените студии, кои соодветствуваат со добивка од 15 букви кај најдобро коригирана острина на видот (BCVA).

Макуларен едем секундарно на ОГРВ

Безбедноста и ефикасноста на Eylea биле оценети во рандомизирана, мулти-центрична, двојно-слепа, активно-контролирана студија кај пациенти со макуларен едем секундарно на ОГРВ (VIBRANT студија) што вклучувало хеми-ретиална венска оклузија. Вкупно 181 пациенти биле третирани и вклучени во анализата за ефикасност (91 со Eylea). Возраста на пациентите се движела од 42 до 94 години со средна вредност од 65 години. Во студијата за ОГРВ, околу 58% (53/91) кои биле рандомизирано во групата на Eylea биле на возраст од 65 години или постари и околу 23% (21/91) биле на возраст од 75 години или постари. Во студијата, пациентите со рандомизација во однос 1:1 биле поделени во група на кои има била давана 2 mg Eylea на секои 8 недели по 6 иницијални месечни инјекции или ласерска фотокоагулација дадена на почетокот (ласер контролна група) (рандомизација во однос 1:1). Пациентите во контролната група со ласер можеле да добијат дополнителна ласерска фотокоагулација (наречена "ласерски третман за спасување") на почетокот на 12-та недела, со минимален интервал на 12 недели. Врз основа на пре-специфицирани критериуми пациентите во групата третирани со ласер можеле да добијат третман за спасување со Eylea 2 mg, од 24 недела, на секоја 4 недела во период од 3 месеци, по кои следеле инјекции на секои 8 недели.



Во VIBRANT студијата, примарната крајна цел на ефикасност била бројот на пациенти кои добиле најмалку 15 букви во BCVA во 24-та недела во однос на почетокот и групата со Eylea била супериорна во однос на контролната група која добила ласер.

Секундарна цел на ефикасност во студија VIBRANT била промената на визуелната острина во 24-та недела, која била статистички значајна во корист на Eylea. Визуелното подобрување било брзо и максимално подобрување било постигнато во 3-от месец со одржување на ефектот до 12-от месец. Во групата со ласер 67 пациенти примиле третман за спасување со Eylea на почетокот на 24-та недела (активна контролна/ Eylea 2 mg група) која довела до подобрување на видната острина за околу 5 букви од 24-та до 52-та недела.

Детални резултати од анализата на VIBRANT студијата се прикажани во табела 4 и слика 3 подолу.

Табела 4: Ефикасност во 24-та и 52-та недела (целосен сет на анализа со LOCF) во студијата VIBRANT

Ефикасност	VIBRANT			
	24 недели		52 недели	
	Eylea 2 mg Q4 (N=91)	Активна контрола (ласер) (N=90)	Eylea 2 mg Q8 (N=91) ^{D)}	Активна контрола (ласер)/ Eylea 2 mg ^{E)} (N=90)
Процент на пациенти кои добиле најмалку 15 букви на BCVA во споредба со почетното ниво	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Разлика ^{A, B)} (%) (95% CI) p-вредност	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.51) p=0.0296	
Средна промена кај BCVA измерена согласно ETDRS скалата од почетното ниво (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Разлика кај средна LS ^{A, C)} (95% CI) p-вредност	10.5% (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2% (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

^{A)} Разликата е Eylea 2 mg Q4 недели минус ласер контрола

^{B)} Разликата и 95% CI се пресметува со користење Mantel-Haenszel тежинска шема, адаптиран за регион (Северна Америка наспроти Јапонија) и BCVA категорија на почетокот (> 20/200 и ≤ 20/200)

^{C)} Средна разлика кај LS и 95% CI, врз основа на моделот ANCOVA со терапевската група, BCVA категорија на почетокот (> 20/200 и ≤ 20/200) и регионот (Северна Америка наспроти Јапонија) како фиксни ефекти и основната BCVA како коваријанта

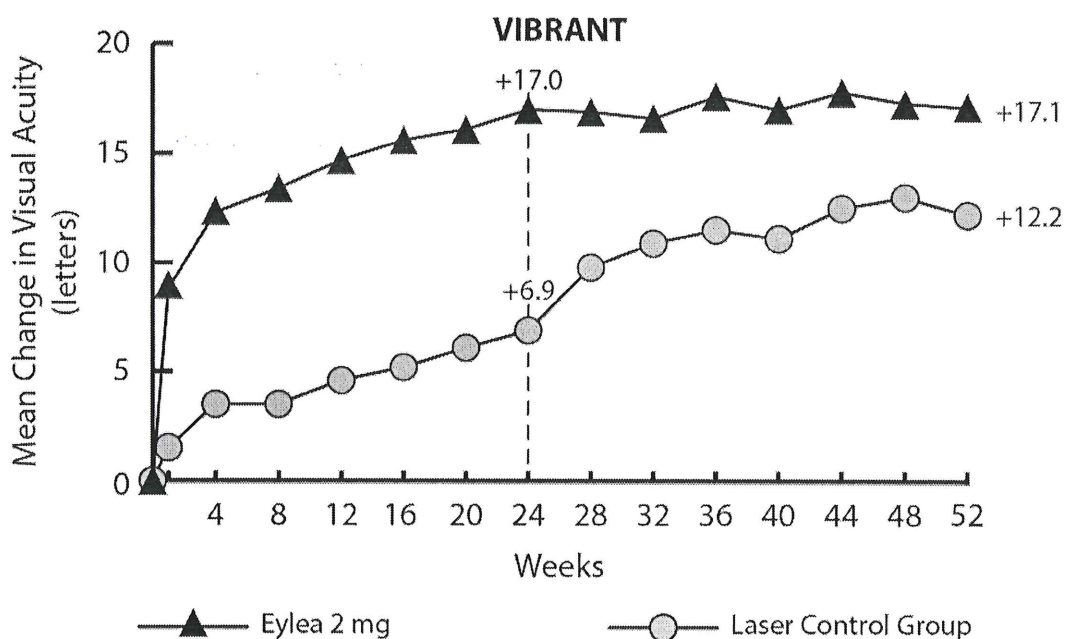
^{D)} Од 24-та недела терапевскиот интервал во групата со Eylea бил продолжен за сите субјекти од 4-та недела на 8-та недела до 48-та недела.

^{E)} На почеток од 24-та недела субјектите во ласер групата можеле да примат спасувачки третман со Eylea, ако исполнувале барем еден однапред дефиниран критериум. Вкупно 67 субјекти во оваа група добиле спасувачки третман со Eylea. Фиксниот спасувачки режим за Eylea бил трипати 2 mg Eylea на секои 4 недели следено со инјекции на секои 8 недели.

^{F)} Номинална p-вредност



Слика 2: Средна промена од основното ниво во BVCA до 52-та недела, мерена со ETDRS скалата на букви во студијата VIBRANT



На почетокот, процентот на перфузирани пациенти во групата со Eylea и ласер групата бил 60% и 68%, соодветно. Во 24-та недела овие пропорции биле 80% и 67%, соодветно. Во групата со Eylea процентот на перфузирани пациенти се одржувал до 52-та недела. Во ласер групата, каде пациентите биле прифатливи за спасувачки третман со Eylea од 24-та недела, процентот на перфузирани пациенти се зголемил на 78% до 52-та недела.

Дијабетски макуларен едем

Безбедноста и ефикасноста на Eylea биле оценети во две рандомизирани, мулти-центрични, двојнослепи, активно-контролирани студии кај пациенти со ДМЕ (VIVID^{DME} и VISTA^{DME}). Вкупно 862 рандомизирани и третирани пациенти биле вклучени за проценка за ефикасноста, од нив, 576 со Eylea. Возраста на пациентите се движела од 23 до 87 години со средна вредност од 63 години. Во ДМЕ студиите, околу 47% (268/576) рандомизирани на третман со Eylea биле на возраст од 65 години или постари и околу 9% (52/576) биле на возраст од 75 години или постари. Поголемиот дел од пациентите во двете студии имале дијабетес тип II. Во двете студии пациентите биле избрани по случаен избор во сооднос 1:1:1 на 1 од 3-те режими на дозирање:

1) 2 mg Eylea давани на секои 8 недели по 5 почетни месечни инјекции (Eylea 208);

- 2) 2 mg Eylea давани на секои 4 недели (Eylea 2Q4) и
- 3) макуларна ласерска фотокоагулација (активна контрола).

Во 24-та недела, пациентите кои исполнувале однапред утврден праг за губење на видот можеле да примат дополнителен третман: пациентите во Eylea групата можеле да добијат ласер и пациентите во контролната група можеле да добијат Eylea.

Во двете студии примарната цел на ефикасност била средната промена од основното ниво на најдобро корегирана видна острина (BCVA) во 52-та недела, и двете групи со Eylea 2Q8 и Eylea 2Q4 прикажале дека имаат ефикасност што била статистички значително супериорна во однос на контролната група. Оваа придобивка била одржувана во текот на 100-та недела.

Детални резултати од анализата на VIVID^{DME} и VISTA^{DME} студиите се прикажани во табелата 5 и сликата 4 подолу.



Табела 5: Ефикасност во 52-та недела и 100-та недела (целосен сет на анализа со LOCF) во студиите VIVID^{DME} и VISTA^{DME}

Ефикасност	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 недели			100 недели			52 недели			100 недели		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=135)	Eylea 2 mg Q4 (N=136)	Активна контрола (ласер) (N=132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=135)	Eylea 2 mg Q4 (N=136)	Активна контрола (ласер) (N=132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Активна контрола (ласер) (N=154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=135)	Eylea 2 mg Q4 (N=136)	Активна контрола (ласер) (N=132)
Средна промена во BCVA мерена според ETDRS ^E скала на букви во споредба со почетното 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 во средна LS _{B,C,E} (95% 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)	
Процент на пациенти кои добиле најмалку 15 букви кај BCVA во споредба со почетното ниво	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%
Адаптирана разлика _{D,C,E} (95% 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 После иницијалниот третман со 5 месечни инјекции

^B LS и CI според модел ANCOVA во споредба со основната вредност на BCVA како коваријанта и факторо на терапевска група. Покрај тоа, регионот (Европа/Австралија наспроти Јапонија) бил вклучен како фактор за VIVID^{DME} и историјата од MI и/или CVA како фактор за VISTA^{DME}.

^C Разликата е групата со Eylea минус активната контролна (ласер) група

^D Разликата со интервал на доверба (CI) и статистички тест е пресметана со употреба на Mantel-Haenszel шема на тежина прилагодена според регионот (Европа/Австралија наспроти Јапонија) за VIVID^{DME} и медицинска историја на MI или CVA за VISTA^{DME}

^E BVCA: Best Corrected Visual Acuity (најдобро коригирана острина на видот)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (студија за рано лекување на дијабетска ретинопатија)

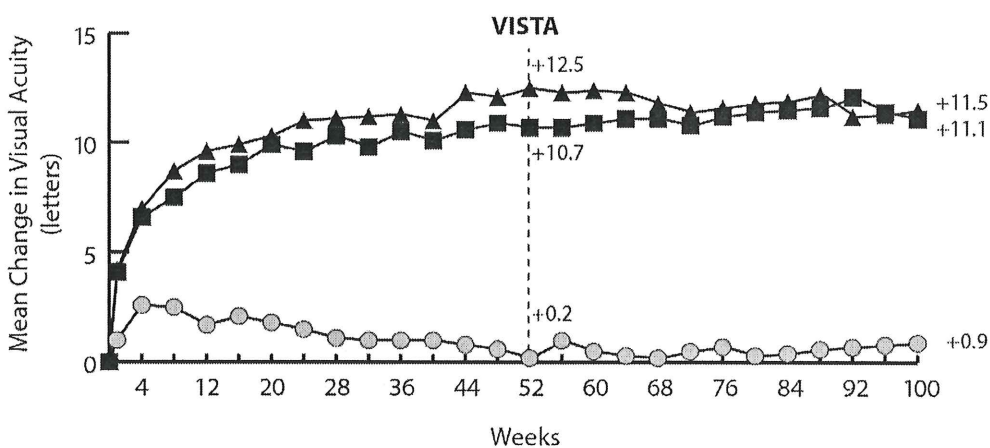
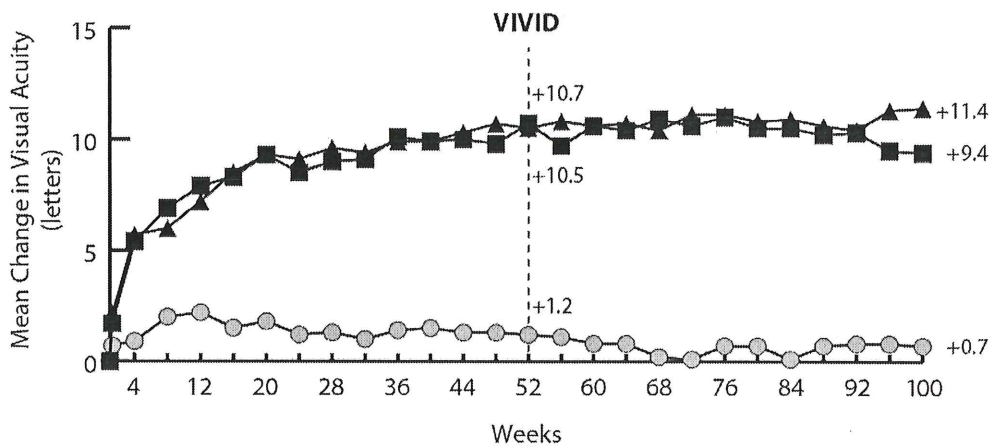
LOCF: Last Observation Carried Forward (пренесено последно набљудување)

LS: Средина од најмали квадратни вредности, изведено од ANCOVA

CI: Интервал на доверба

Слика 4: Средна промена на BVCA од почетокот до 100-та недела, мерена со ETDRS скалата на букви во студиите VIVID^{DME} и VISTA^{DME}





■ Eylea 2mg Q8 weeks ▲ Eylea 2mg Q4 weeks
 ● Active Control (laser)

Тераписките ефекти во анализираниите подгрупи (на пример, возраст, пол, раса, основно ниво на HbA1c, пред анти-VEGF терапија) во секоја студија и во комбинираната анализа, главно биле во согласност со резултатите од вкупната популација.

Во VIVID^{DME} и VISTA^{DME} студиите, 36 (9%) и 197 (43%) од пациентите претходно примале анти-VEGF терапија, соодветно, со 3-месечен или подолг период без терапија. Тераписките ефекти во подгрупата на пациенти кои претходно биле третирани со VEGF инхибитор, пред учеството во студијата, биле слични на оние забележани кај пациентите кои претходно не биле третирани со VEGF инхибитор пред учеството во студијата.

Пациентите со билатерална болест биле подобни да примат анти-VEGF терапија во другото око, ако било утврдено од страна на лекарот дека е потребно. Во VISTA^{DME} студијата, 217 (70.7%) од Eylea пациентите примиле билатерални Eylea инјекции до 100 недела; во VIVID^{DME} студијата, 97 (35.8%) од Eylea пациентите примиле различна анти-VEGF терапија во другото око.



Во независна компарабилна студија (DRCR.net Protocol T) користен е флексибилен дозен режим врз основа на OCT и видни ре-третман критериуми. Во групата со афлиберцепт (n=224) во 52 недела, овој тераписки режим довел до среден број на инјекции од 9,2 кој е сличен на администрираниот број на дози со Eylea 2Q8 групата во VIVID^{DME} и VISTA^{DME}, додека севкупната ефикасност во групата со афлиберцепт во Protocol T бил компаративен со Eylea 2Q8 групата во VIVID^{DME} и VISTA^{DME}. Средниот број на добиени букви бил 13.3 а 42% од пациентите добиле најмалку 15 букви во споредба со почетното ниво во Protocol T. Безбедносните резултати покажаа дека севкупната инциденца на окуларни и неокуларни несакани дејства (вклучувајќи ATE) беше споредлива во сите групи на третмани во секоја од студиите и помеѓу студиите.

VIOLET, 100-неделна мултицентрична, рандомизирана, отворена, активна контролирана студија кај пациенти со DME спореди три различни режими на дозирање на Eylea 2 mg за третман на DME по најмалку една година од третманот во фиксни интервали, каде што третманот бил започнат со 5 ударни месечни дози проследени со дозирање на секои 2 месеци. Студијата ја евалуираше не-инфериорноста на Eylea 2 mg дозирана според режим на treat-and-extend (2T&E каде интервалите на инјекциите се одржуваа на минимум 8 недели и постепено се продолжуваа врз основа на клиничките и анатомските резултати) и Eylea 2 mg дозирана по потреба (2PRN каде што пациентите биле набљудувани на секои 4 недели и се инјектираат кога е потребно врз основа на клиничките и анатомските резултати), споредено со Eylea 2 mg дозирана на секои 8 недели (2Q8) за втората и третата година од третманот.

Примарната крајна цел на ефикасност (промена на BCVA од основната линија до 52-та недела) беше $0,5 \pm 6,7$ букви во групата 2T&E и $1,7 \pm 6,8$ букви во групата 2PRN во споредба со $0,4 \pm 6,7$ букви во групата 2Q8, постигнувајќи статистичка неинфериорност ($p < 0,0001$ за двете споредби; NI маргина од 4 букви). Промените во BCVA од основната линија до 100-та недела беа конзистентни со резултатите од 52-та недела: $-0,1 \pm 9,1$ букви во групата 2T&E и $1,8 \pm 9,0$ букви во групата 2PRN во споредба со $0,1 \pm 7,2$ букви во групата 2Q8. Просечниот број на инјекции во текот на 100 недели беше 12,3, 10,0 и 11,5 за 2Q8fix, 2T&E и 2PRN, соодветно.

Окуларните и системските безбедносни профили во сите 3 групи на третмани беа слични на оние забележани во главните студии VIVID и VISTA.

Во групата 2T&E, зголемувањата и намалувањата за интервалите на инјектирање беа на дискреција на истражувачот; во студијата се препорачани зголемувања од 2 недели.

Миопична хороидална неоваскуларизација

Безбедноста и ефикасноста на Eylea биле оценети во рандомизирана, мултицентрична, двојно слепа, лажно-контролирана студија, кај азиски пациенти кои не добиле предходен третман со миопична ХНВ. Вкупно 121 пациенти биле лекувани и вклучени за проценка за ефикасноста 90 (со Eylea). Нивната возраст се движела од 27-83 години со средна вредност од 58 години. Во студијата за миопична ХНВ, околу 36% (33/91) рандомизирани на третман со Eylea биле на возраст од 65 години или постари и околу 10% (9/91) биле на возраст од 75 години или постари.

Пациентите биле рандомизирани во сооднос 3: 1 да примат или Eylea 2 mg интравитреално или лажни инјекции (плацебо група) еднаш на почетокот на студијата, со дополнителни инјекции дадени месечно во случај на постоење на болеста или нејзино повторување до 24-та недела, кога била оценета примарната цел. Во 24-та недела, пациентите првобитно рандомизирани во



плацебо групата имале право да ја добијат првата доза на Eylea. По ова, пациентите во двете групи продолжиле да бидат прифатливи за дополнителни инјекции во случај на постоење на болеста или нејзино повторување.

Разликата меѓу третираните групи била статистички значајна во корист на Eylea за примарната цел (промена на BCVA) и потврдување на секундарната цел на ефикасност (процент на пациентите кои се добиле 15 букви кај BCVA) во 24-та недела во однос на почетната состојба. Разликите за двете цели биле одржани во текот на 48-та недела.

Детални резултати од анализата на студијата MYRROR се прикажани во Табела 6 и Слика 5 подолу.

Табела 6: Ефикасност во 24-та недела (примарна анализа) и 48-та недела во студијата MYRROR (целосен сет на анализа со LOCF^{A)})

Ефикасност	MYRROR			
	24 недели		48 недели	
	Eylea 2 mg (N=90)	Лажна (N=31)	Eylea 2 mg (N=90)	Лажна/ Eylea 2 mg (N=31)
Средна промена кај BCVA ^{B)} измерена согласно ETDRS скалата од почетното ниво (SD) ^{B)}	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
Разлика кај средна LS ^{C,Д,Е)} (95% CI)	14.1 (10.8, 17.4)		9.5 (5.4, 13.7)	
Процент на пациенти кои добиле најмалку 15 букви ¹⁾ во споредба со почетното ниво	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Разлика ^{Д,Ф)} (95% CI)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

^{A)} LOCF: Last Observation Carried Forward (пренесено последно набљудување)

^{B)} BVCA: Best Corrected Visual Acuity (најдобро коригирана острина на видот)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (студија за рано лекување на дијабетска ретинопатија)

SD: Standard deviation (стандардна девијација)

^{C)} LS: Средина од најмалите квадратни вредности, изведено од ANCOVA модел

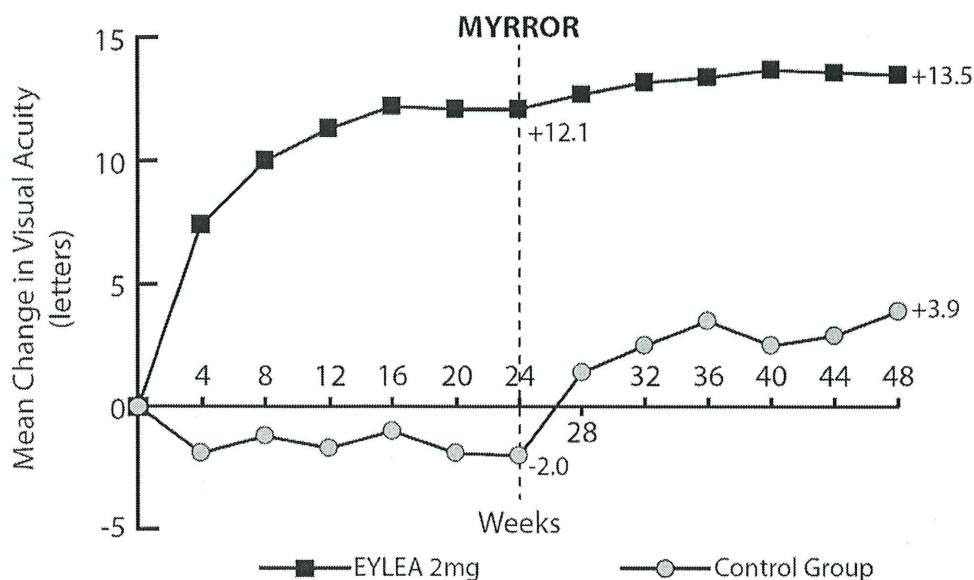
^{Д)} CI: Confidence Interval (интервал на доверба)

^{Е)} Средна разлика кај LS и 95% CI, врз основа на моделот ANCOVA со тераписката група и земјата (ознаки на земјата) како фиксни ефекти и основната BCVA како коваријанта

^{Ф)} Разликата и 95% CI се калкулирани со Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) тестот, прилагоден на земјата (ознаки на земјата)

Слика 5: Средна промена на визелната острина од основното ниво до 48-та недела кај третираната група во студијата MYRROR (вкупен сет на анализа LOCF)





Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја укина обврската за доставување на резултатите од истражувањата со Eylea за влажна сенилна макуларна дегенерација (СМД), оклузија на централна ретинална вена (ОЦРВ), оклузија на гранка на ретинална вена (ОГРВ), дијабетски макуларен едем (ДМЕ) и миопична хороидална неоваскуларизација (миопична ХНВ) кај сите подгрупи на педијатриска популација (види точка 4.2. за повеќе информации околу педијатриската употреба).

5.2. Фармакокинетски својства

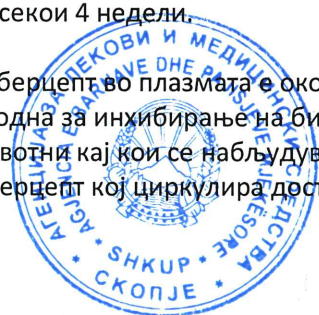
Eylea се дава директно во стаклестото тело со цел предизвикување на локални ефекти во окото.

Апсорпција/ дистрибуција

Афлиберцепт бавно се апсорбира од окото во системската циркулација по интравитреалното давање и во системската циркулација првенствено се забележува како неактивен, стабилен комплекс со VEGF. Сепак, само слободниот афлиберцепт има способност да се врзува за ендогениот VEGF.

Во едно фармакинетичко под-истражување кај 6 пациенти со неоваскуларна влажна СМД со често земање на примероци, максималните плазма концентрации на слободен афлиберцепт (системски C_{max}) беа ниски, со средна вредност од околу 0,02 микрограми/ml (во опфат од 0 до 0,054) во период од 1 до 3 дена по вбригувањето на 2 mg интравитреална инјекција и истите повеќе не се детектирани две недели по давањето на дозата кај речиси сите пациенти. Афлиберцепт не се акумулира во плазмата кога се дава интравитреално на секои 4 недели.

Средната максимална концентрација на слободен афлиберцепт во плазмата е околу 50 до 500 пати помала од концентрацијата на афлиберцепт неопходна за инхибирање на биолошката активност на системскиот VEGF за 50% кај модели на животни кај кои се набљудувани промените на крвниот притисок откако нивоата на слободен афлиберцепт кој циркулира достигнаа околу 10



микрограми/ml и се вратиле на основните вредности кога нивоата паднале под приближно 1 микрограми/ml. Се проценува дека по интравитреална администрација на 2 mg кај пациентите, средната максимална концентрација на слободен афлиберцепт во плазмата е повеќе од 100 пати помала отколку концентрацијата на афлиберцепт неопходна за полу-максимално врзување на системските VEGF (2,91 микрограми/ml) кај здрави доброволци. Поради тоа, системски фармакодинамски ефекти како промени во крвниот притисок, се неверојатни.

Во фармакокинетските под-студии кај пациенти со ОЦРВ, ОГРВ, ДМЕ или миоична ХНВ средните C_{max} на слободен афлиберцепт во плазмата биле слични со вредности во опсег од 0,03 до 0,05 микрограми/ml и индивидуалните вредности не надминувале 0,14 микрограми/ml. Потоа, плазма концентрациите на слободен афлиберцепт се симнале до вредности под или блиску до долната граница на одредување обично во рок од една недела; недетектирани концентрации биле достигнати пред следното давање после 4 недели кај сите пациенти.

Елиминација

Со оглед на тоа дека Eylea е лек на протеинска основа, не се направени истражувања на метаболизмот.

Слободниот афлиберцепт се врзува за VEGF и формира стабилен, инертен комплекс. Како и другите протеини со голема молекула, и слободниот и врзаниот афлиберцепт се очекува да бидат елиминирани преку протеолитски катаболизам.

Ослабена функција на бубрезите

Не се направени конкретни истражувања кај пациенти со ослабена функција на бубрезите со Eylea.

Фармакокинетската анализа на пациентите во VIEW2 истражувањето, од кои 40% имале ослабена бубрежна функција (24% умерена, 15% средна и 1% тешка) покажа дека не постојат разлики во концентрацијата на активниот лек во плазмата по давањето на истиот интравитреално на секои 4 или 8 недели.

Слични резултати биле забележани кај пациентите со CRVO во студијата GALILEO, кај пациентите со ДМЕ во студијата VIVID^{DME} и кај пациентите со миоична ХНВ во студијата MYRROR.

5.3. Претклинички податоци за безбедност

Ефектите кај неклиничките истражувања за токсичност при многукратно дозирање биле забележани само при системска изложеност за кои се смета дека значително ја надминуваат максималната изложеност кај луѓето по интравитреалното давање на предвидената клиничка доза, кое има мало значење за клиничка употреба.

Ерозиите и улцерациите на респираторниот епител во назалните патишта кај мајмуните лекувани интравитреално со афлиберцепт беа забележани при системска изложеност кои ја надминуваат максималната изложеност кај луѓето. Системската изложеност врз основа на C_{max} и AUC за слободен афлиберцепт биле приближно околу 200 т.е. 700 пати поголема, соодветно во споредба со соодветните вредности набљудувани кај луѓе по претходна интравитреална доза од 2 mg. На нивото без набљудувани несакани ефекти (At the No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) од 0,5



mg/око, системската изложеност на мајмуните била 42 и 56 пати поголема врз основа на C_{\max} и AUC, соодветно.

Не се направени истражувања за мутагениот или карциноген потенцијал на афлиберцепт.

Ефектот на афлиберцепт врз интраутериниот развој бил прикажан во студии на ембрио-фетален развој кај бремени зајаци со интравенска (3-60 mg/kg), како и поткожна (0,1 до 1 mg/kg) администрација. Кај мајките NOAEL бил во доза од 3 mg/kg или 1 mg/kg, соодветно. Развојниот NOAEL не бил идентификуван. Во доза од 0,1 mg/kg, системската експозиција врз основа на C_{\max} и кумулативниот AUC за слободен афлиберцепт била околу 17 - и 10-пати повисока, соодветно, во споредба со соодветните вредности забележани кај луѓето по интравитреална доза од 2 mg.

Влијанијата врз плодноста кај машките и женските единки беше предмет на испитување во рамките на шестмесечно истражување кај мајмуни кај кои е применета интравенозно внесување на афлиберцепт во дози од 3 до 30 mg/kg. Кај сите нивоа на дози е забележано е отсуство на менструација или нередовни менструални циклуси, поврзано со промена на нивото на женските полови хормони и промени во морфологијата и подвижноста на сперматозоидите. Врз основа на C_{\max} и AUC за слободен афлиберцепт, при интравенозно давање на доза од 3 mg/kg, забележана е повисока системската изложеност за околу 4.900 и 1.500 пати, соодветно, отколку изложеноста забележана кај луѓето по претходно дадена интравитреална доза од 2 mg. Сите промени беа реверзибилни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Список на ексципиенти

Полисорбат 20
Натриум дихидрогенфосфат, монохидрат (за корекција на pH)
Динатриум хидрогенфосфат хептахидрат (за корекција на pH)
Натриум хлорид
Сахароза
Вода за инјекции

6.2. Некомпатибилност

Во отсуство на студии на компатибилност, овој лек не смее да се меша со други медицински производи.

6.3. Рок на употреба

2 години

6.4. Посебни услови за чување

Да се чува во фрижидер (2°C до 8°C).
Да не се замрзнува.
Вијалата да се чува во надворешната амбалажа за да се заштити од светлина.



Пред употреба неотворената вијала на Eylea може да се чува на собна температура (под 25°C) најмногу до 24 часа. Откако вијалата ќе се отвори, да се работи во асептични услови.

6.5. Вид и содржина на пакувањето

Раствор во вијала (стакло тип I) со стопер (еластомерна гума) и 18 G филтер игла. Секоја вијала содржи волумен од најмалку 0,1 ml што може да се извлече. Пакувањето содржи 1 вијала и 1 филтер игла.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при фрлање и работење

Вијалата е само за еднократна употреба во едното око.

Вијалата содржи повеќе од препорачаната доза од 2 mg афлиберцепт (еквивалентно на 0,05 ml). Вишокот волумен мора да се отстрани пред администрацијата.

Пред да биде дадена дозата, растворот треба визуелно да се провери за евентуално присуство на туѓи честички и/ или промена на бојата, или било каква разлика во физичкиот изглед. Во случај да се утврди било која од овие работи, производот треба да се фрли.

BD Blunt филтет (Fill) игла, не се употребува за инјектирање во кожа.

Да не се автоклавира BD Blunt филтер (Fill) иглата.

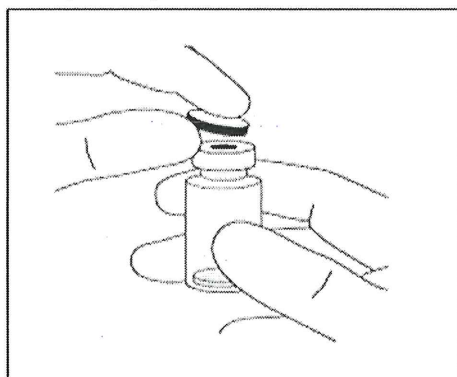
Филтер иглата е не-пирогена. Да не се користи доколку индивидуалното пакувањето е оштетено. Фрлете ја употребената BD Blunt филтер (Fill) игла во специјален контејнер.

Предупредување: Употребата на искористена игла може да доведе до инфекции и други болести/повреди

За интравитреална инјекција треба да се користи 30 G x ½ инчна инјекциска игла.

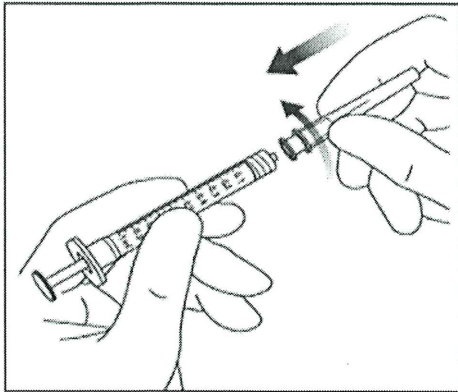
Упатство за употреба на вијалата:

1. Отстранете го пластичното капаче и дезинфицирајте ги надворешните делови од гумениот стопер на вијалата.



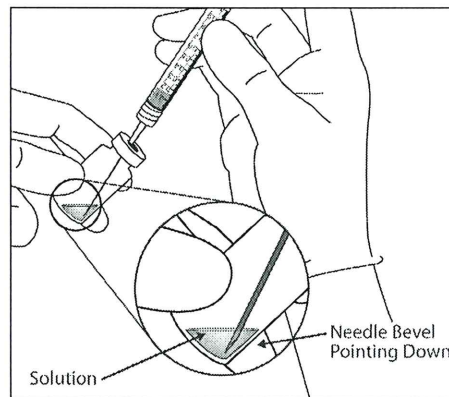
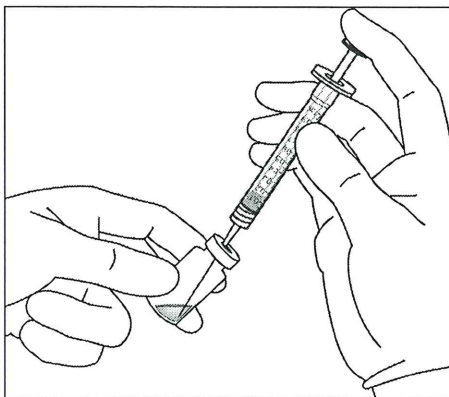
2. Прикачете ја 18 G петмикронската филтер игла, содржана во пакувањето, на 1 ml стерилниот Луер-лок шприц.





3. Притиснете ја филтер иглата во центарот на стоперот на вијалата, сè додека иглата целосно не влезе во внатрешноста на вијалата и врвот од иглата не го допре дното или долниот раб на вијалата.

4. Користејќи антисептична техника извлекете ја целата содржина на вијалата со Eulea шприцот, држејќи ја вијалата исправено и сосема малку наведната настрана, со цел поедноставно извлекување. За да се оневозможи влез на воздух потребно е крајот на филтер иглата да е потопен во течноста. Продолжете со закосување на вијалата во текот на извлекувањето со цел крајот на филтер иглата постојано да биде потопен во течноста.



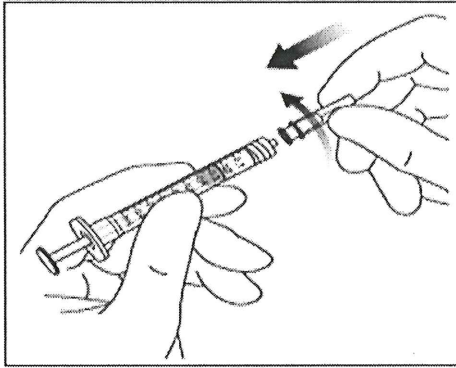
5. Водете сметка клипот да биде доволно повлечен назад кога ја празните вијалата со цел комплетно да ја испразните филтер иглата.

6. Извадете ја филтер иглата и фрлете ја на соодветен начин.

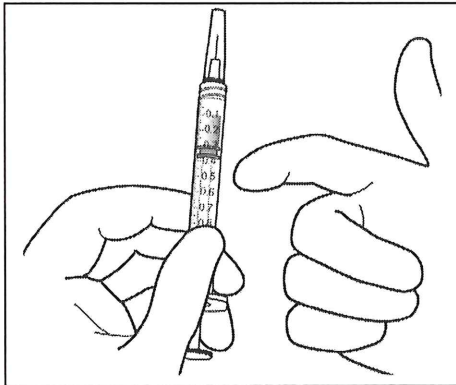
Забелешка: филтер иглата не треба да се користи за интравитреално инјектирање.

7. Користејќи антисептична техника цврсто навртете ја 30 G x ½ инчната игла за инјектирање на Луер-лок врвот од шприцот.

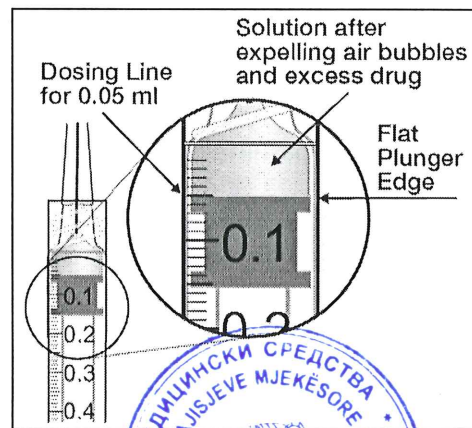
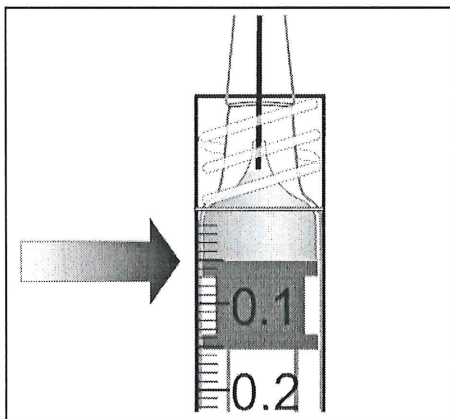




8. Шприцот држете го со иглата нагоре и проверете дали има меурчиња внатре. Ако има меурчиња нежно потчукнете го шприцот додека меурчињата не се искачат најгоре.



9. За да ги отстраните сите меурчиња, а и за да го извадите вишокот од дозата, бавно притиснете го клипот со цел цилиндричната основа на рамниот свод на клипот да се изедначи со линијата која означува 0,05 ml на шприцот.



10. Вијалата е само за еднократна употреба. Екстракција на повеќекратни дози од една вијала, може да го зголеми ризикот од контаминација и подоцнежна/поватамошна инфекција.



Целиот неискористен лек или отпаден материјал треба да бидат фрлени во согласност со локалните правила.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје

Ул. Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-2184/3

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

04.01.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

05.2024

