

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg afliberceptu*.

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 90 mikrolitrów, co odpowiada 3,6 mg afliberceptu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 50 mikrolitrów, zawierającej 2 mg afliberceptu.

*Białko fuzyjne składające się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanych w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (roztwór)

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, izoosmotyczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Eylea jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (ang. *Age-related Macular Degeneration*, AMD) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Eylea jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego.

Produkt Eylea musi być podawany wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Eylea wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu.

Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami.

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia produktem Eylea odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć w zależności od parametrów anatomicznych i wzrokowych.

W tym przypadku, harmonogram monitorowania powinien być określony przez wykwalifikowanego lekarza i może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań z zastosowaniem produktu Eylea u pacjentów z niewydolnością wątroby i(lub) nerek.

Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki produktu Eylea w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak specjalnych wymagań.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Eylea u dzieci i młodzieży. Stosowanie produktu Eylea w wysiękowej postaci AMD nie ma zastosowania w populacji pediatrycznej.

Sposób podawania

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego, zgodnie z medycznymi standardami i obowiązującymi wytycznymi. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość, m.in. stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania (np. powidon jodowany na skórę w okolicy oka, powieki i powierzchnię gałki ocznej). Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk oraz użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub odpowiednika).

Iglę iniekcijną należy wprowadzić do jamy ciała szklistego 3,5-4,0 mm za rąbką rogówki, unikając południka poziomego i kierując się w stronę środka gałki ocznej. Następnie podaje się objętość iniekcji 0,05 ml. Kolejne iniekcje należy podawać w inne miejsca twardówki.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklistego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może polegać na kontroli ukrwienia tarczy nerwu wzrokowego lub mierzeniu ciśnienia śródgałkowego. W razie potrzeby powinien być dostępny sterylny sprzęt do paracentezy.

Po zabiegu wstrzyknięcia do ciała szklistego należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie).

Każdą ampułkostrzykawkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka.

Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg. Nie należy podawać całej objętości ekstrahowalnej jaką można uzyskać ze strzykawki (90 mikrolitrów). Nadmiar objętości należy usunąć przed iniekcją.

Podanie całej objętości ampułkostrzykawki może doprowadzić do przedawkowania. Aby usunąć pęcherzyki powietrza razem z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłoczek tak, aby cylindryczna podstawa kopulastego tłoczka zrównała się z czarną linią dawki na strzykawce (co odpowiada 50 mikrolitrom, tj. 2 mg afliberceptu).

Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania, patrz punkt 6.6

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne lub podejrzané zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy.

Czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie wnętrza gałki ocznej

Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym także afliberceptu, miały związek z zapaleniem wnętrza gałki ocznej (patrz punkt 4.8). Podczas podawania produktu Eylea należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej, które powinny być leczone w odpowiedni sposób.

Wzrost ciśnienia śródgałkowego

Obserwowano wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym także produktu Eylea (patrz punkt 4.8). Należy zastosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać produktu Eylea, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg). We wszystkich przypadkach należy w odpowiedni sposób monitorować zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego i w razie potrzeby zastosować odpowiednie postępowanie.

Immunogenność

Ponieważ Eylea jest produktem białkowym, może wywoływać odczyny immunologiczne (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego, tzn. ból, światłowstręt lub zaczerwienienie, gdyż mogą to być objawy świadczące o nadwrażliwości.

Działania ogólnoustrojowe

Po wstrzyknięciu doszkliskowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane m.in. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo–zatorowe; istnieje teoretyczne ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF.

Inne

Podobnie jak w przypadku leczenia doszkliskowego AMD innymi preparatami anti-VEGF, w przypadku stosowania produktu Eylea znajdują zastosowanie następujące informacje:

- Nie badano systematycznie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu.
- Do czynników ryzyka mogących prowadzić do przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu lekami anti-VEGF wysiękowej postaci AMD należy rozległe i (lub) daleko posunięte odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie produktem Eylea, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.
- Należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami płamki w stadium 3 lub 4.
- W razie pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznowiać leczenia do całkowitego wygojenia się pęknięcia.
- Podawanie leku należy wstrzymać i nie wznowiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:
 - pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
 - wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;

- Podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach wewnątrzgałkowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie badano wspomagającego zastosowania terapii fotodynamicznej (ang. *photodynamic therapy*, PDT) z użyciem werteoporfiny i produktu Eylea, nie ustalono więc profilu bezpieczeństwa takiego leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania afliberceptu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód po wysokiej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 5.3).

Mimo że ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu śródgałkowym jest bardzo niska, nie zaleca się stosowania produktu Eylea w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aflibercept przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Produkt Eylea nie jest zalecany do stosowania w okresie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem Eylea, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach z wysoką ekspozycją ogólnoustrojową wskazują, że aflibercept może upośledzać płodność zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (patrz punkt 5.3). Takich efektów nie spodziewa się po podaniu śródgałkowym, ze względu na bardzo niską ekspozycję ogólnoustrojową.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wstrzyknięcie produktu Eylea wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów mogą wystąpić przejściowe zaburzeń widzenia związane z zabiegiem wstrzyknięcia lub badaniem oczu. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu odzyskania prawidłowych funkcji wzrokowych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 1 824 pacjentów stanowiło populację badaną pod względem bezpieczeństwa, w dwóch badaniach 3. fazy, z maksymalnie 96-tygodniową ekspozycją na produkt Eylea, z czego 1 223 pacjentów leczono dawką 2 mg.

Ciężkie działania niepożądane związane z zabiegiem wstrzyknięcia produktu Eylea do ciała szklistego wystąpiły w mniej niż 1 na 1 000 wstrzyknięć i obejmowały zapalenie wnętrza gałki ocznej, zaćmę urazową i przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (patrz punkt 4.4).

Do najczęstszych działań niepożądanych (u co najmniej 5% pacjentów leczonych produktem Eylea) należały: krwotok spojówkowy (26,7%), ból oka (10,3%), odłączenie ciała szklistego (8,4%), zaćma (7,9%), męty w ciele szklistym (7,6%) i zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (7,2%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione poniżej obejmują wszystkie działania niepożądane z badań III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD z potencjalną możliwością związku przyczynowego z zabiegiem wstrzyknięcia leku lub produktem leczniczym w okresie 96 tygodni trwania badania.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ pacjentów).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość ^{*)}	
Zaburzenia oka	Krwotok spojówkowy, ból oka	Odwarstwienie siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwyrodnienie siatkówki, zaćma, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklanym, obrzęk rogówki, odłączenie ciała szklanego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oczach, zwiększone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej	Zapalenie wnętrza gałki ocznej ^{**)} , przedarcie siatkówki, krwotok do ciała szklanego, zaćma korowa, zmętnienia soczewki, ubytek nabłonka rogówki, nadżerka rogówki, podrażnienie w miejscu iniekcji, nieprzyjemne uczucie w oku, podrażnienie powieki, zapalenie ciała szklanego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, rozbłyski w komorze przedniej	Ropostek

^{*)} W tym odczynny alergiczne

^{**)} Zapalenie wnętrza gałki ocznej z dodatnimi i ujemnymi posiewami

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach III fazy w wysiękowej postaci AMD zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwotoku spojówkowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Zwiększona częstość występowania była porównywalna u pacjentów leczonych ranibizumabem i produktem Eylea.

Tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe (ang. *Arterial Thromboembolic Events* ATEs) są działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z ogólnoustrojową inhibicją VEGF. Po doszkliskowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Według kryteriów Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC), ATEs obejmują zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn naczyniowych (w tym zgony o nieznanym przyczynie). Częstość ich występowania w fazie 3 badań dotyczących wysiękowej postaci AMD (VIEW1 i VIEW2) w trakcie 96-tygodni trwania poszczególnych badań

wynosiła 3,3% (60 z 1 824) w połączonej grupie pacjentów leczonych produktem Eylea w porównaniu z 3,2% (19 z 595) u pacjentów leczonych ranibizumabem (patrz punkt 5.1).

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności produktu Eylea.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 4 mg w odstępach miesięcznych, miały również miejsce pojedyncze przypadki przedawkowania w dawce 8 mg.

Przedawkowanie ze zwiększoną objętością wstrzyknięcia może zwiększyć ciśnienie śródgałkowe. Dlatego też w razie przedawkowania należy monitorować ciśnienie śródgałkowe, a jeżeli lekarz prowadzący uzna to za niezbędne, należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne / Środki antyneowaskularyzacyjne
kod ATC: S01LA05

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1

Aflibercept jest produkowany w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF.

Mechanizm działania

Czynnik wzrostu śródbłónki naczyniowej-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłónki. VEGF działa za pośrednictwem dwóch kinaz tyrozynowych receptorów, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłónki. PlGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PlGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wysiękowa postać AMD charakteryzuje się patologiczną neowaskularyzacją podsiatkówkową (ang. *Choroidal Neovascularisation*, CNV). Wyciek krwi i płynu z CNV może spowodować pogrubienie lub obrzęk siatkówki i (lub) krwawienie podsiatkówkowe lub wewnątrzsiatkówkowe, co prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku.

U pacjentów leczonych produktem Eylea (jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez trzy kolejne miesiące, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące), grubość siatkówki uległa zmniejszeniu niedługo po rozpoczęciu leczenia, a średni rozmiar CNV zmniejszył się. Podobne wyniki obserwowano podczas comiesięcznego leczenia ranibizumabem w dawce 0,5 mg.

W badaniu VIEW1, przy pomocy optycznej tomografii koherencyjnej (ang. *Optical Coherence Tomography*, OCT), odnotowano średnie zmniejszenie grubości siatkówki (-130 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące produkt Eylea 2 mg i -129 mikrometrów w grupie

pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab 0,5 mg, pomiarów dokonano w 52 tygodniu). Również w 52. tygodniu badania VIEW2 odnotowano średnie zmniejszenie grubości siatkówki przy pomocy OCT (-149 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące produkt Eylea 2 mg i -139 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab w dawce 0,5 mg).

Zmniejszenie wielkości CNV i zmniejszenie grubości siatkówki na ogół utrzymywały się w drugim roku badań.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Eylea oceniano u pacjentów z wysiękową postacią AMD w dwóch podwójnie ślepych, randomizowanych badaniach wieloośrodkowych z aktywną kontrolą. Leczenie i ocenę pod względem skuteczności przeprowadzono łącznie u 2 412 pacjentów (1 817 leczonych produktem Eylea), w dwóch badaniach (VIEW1 i VIEW2). W każdym badaniu pacjentów w stosunku 1:1:1:1 losowo przydzielono do 1 z 4 następujących schematów dawkowania:

- 1) produkt Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych (Eylea 2Q8);
- 2) produkt Eylea w dawce 2 mg co 4 tygodnie (Eylea 2Q4);
- 3) produkt Eylea w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (Eylea 0,5Q4); oraz
- 4) ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (ranibizumab 0,5Q4).

Pacjenci byli w wieku od 49 do 99 lat, ze średnią wieku 76 lat.

W drugim roku badań pacjenci nadal otrzymywali tę samą dawkę (moc), do której zostali początkowo zrandomizowani, ale według zmodyfikowanego schematu dawkowania, kierującego się oceną wpływu na widzenie oraz efektów anatomicznych, ze zdefiniowanym przez protokół maksymalnym odstępem dawkowania wynoszącym 12 tygodni.

W obu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów leczonych zgodnie z protokołem (ang. *Per Protocol Set*), u których utrzymano widzenie według definicji jako utrata mniej niż 15 liter w badaniu ostrości wzroku w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W 52. tygodniu badania VIEW1, 95,1% pacjentów w grupie Eylea 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4. Leczenie produktem Eylea okazało się nie gorsze i klinicznie równoważne w porównaniu do grupy ranibizumab 0,5Q4.

W 52. tygodniu badania VIEW2, 95,6% pacjentów w grupie Eylea 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4. Leczenie produktem Eylea okazało się nie gorsze i klinicznie równoważne w porównaniu do grupy ranibizumab 0,5Q4.

Szczegółowe wyniki połączonej analizy obu badań są przedstawione w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela: Kryteria skuteczności w 52. tygodniu (pierwotna analiza) i w 96. tygodniu; połączone dane z badań VIEW1 i VIEW2^{B)}

Kryterium skuteczności	Eylea 2Q8 ^{E)} (produkt Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych) (n = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie) (n = 595)	
	52 tydzień	96 tydzień ^{G)}	52 tydzień	96 tydzień ^{G)}
Średnia liczba wstrzyknień od punktu wyjściowego	7,6	11,2	12,3	16,5
Średnia liczba iniekcji w drugim roku (od 52 do 96 tygodnia)		4,1		4,6
Odsetek pacjentów z zachowaną ostrością wzroku (utrata < 15 liter BCVA ^{A)}) (zgodnie z protokołem)	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Różnica ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Średnia zmiana BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS ^{A)} względem wartości początkowej	8,40	7,62	8,74	7,89
Różnica na podstawie średniej zmiany LS ^{A)} (liczba liter ETDRS) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 15 liter względem punktu wyjściowego	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Różnica ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA

^{B)} Wszystkie analizy zostały wykonane na pełnym zbiorze danych (ang. Full Analysis Set, FAS), metodą przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. Last Observation Carried Forward, LOCF) z wyjątkiem odsetka pacjentów z zachowaną ostrością wzroku w 52 tygodniu, która jest wykonana na zbiorze wg protokołu (ang. Per Protocol Set, PPS)

^{C)} Różnica jest wartością w grupie leku Eylea minus wartość w grupie ranibizumabu. Wartość dodatnia oznacza przewagę leku Eylea.

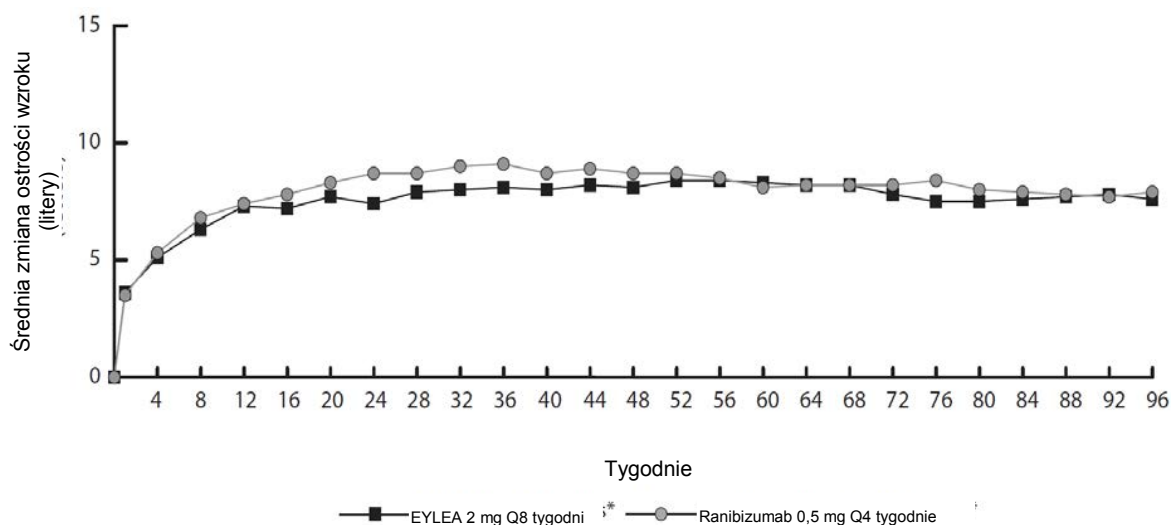
^{D)} Przedział ufności (ang. Confidence interval, CI) obliczony poprzez aproksymację do krzywej normalnej.

^{E)} Po rozpoczęciu leczenia trzema dawkami podawanymi co miesiąc.

^{F)} Przedział ufności leżący całkowicie powyżej progu -10% oznacza równowagę leku Eylea względem ranibizumabu.

^{G)} Począwszy od tygodnia 52 wszystkie grupy były leczone według zmodyfikowanego paradygmatu leczenia kwartalnego, według którego pacjenci mogli otrzymywać dawkę raz na 4 tygodnie, ale nie rzadziej niż raz na 12 tygodni, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami ponownego leczenia.

Rycina 1. Średnia zmiana ostrości wzroku
względem wartości początkowej do 96. tygodnia na podstawie
połączonych danych pochodzących z badań VIEW1 i VIEW2



*) Od punktu wyjściowego do 52 tygodnia produkt Eylea był podawany co 8 tygodni z wyjątkiem 3 początkowych dawek podawanych co miesiąc. Od punktu wyjściowego do 52 tygodnia ranibizumab w dawce 0,5 mg był podawany co 4 tygodnie. Począwszy od tygodnia 52 wszystkie grupy były leczone według zmodyfikowanego paradygmatu leczenia kwartalnego, według którego pacjenci mogli otrzymywać dawkę raz na 4 tygodnie, ale nie rzadziej niż raz na 12 tygodni, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami ponownego leczenia

Odsetek pacjentów w 96 tygodniu uzyskujących co najmniej 15 liter względem wartości początkowej wynosił 33,44% w grupie Eylea 2Q8 i 31,60% w grupie ranibizumab 0,5Q4.

W połączonej analizie danych z badań VIEW1 i VIEW2 produkt Eylea wykazał znamienne klinicznie zmiany względem wartości początkowej we wstępnie określonym drugorzędowym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności na podstawie kwestionariusza funkcji wzroku National Eye Institute (ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25). Wielkość tych zmian była podobna do zmian obserwowanych w publikacjach, które odpowiadały uzyskaniu 15 liter w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA).

Nie stwierdzono znamiennych klinicznie różnic między produktem Eylea a produktem referencyjnym ranibizumab w zakresie zmian całkowitego wyniku kwestionariusza NEI VFQ-25 i podskal (czynności związane z widzeniem do bliży, czynności związane z widzeniem do dali, zależność związana ze wzrokiem) w 52. tygodniu względem wartości początkowej.

Spadek średniej powierzchni CNV był widoczny we wszystkich grupach dawkowania w obu badaniach.

Wyniki skuteczności we wszystkich ocenianych podgrupach (np. wiek, płeć, pochodzenie etniczne, wyjściowa ostrość wzroku, rodzaj zmiany, rozległość zmiany) w każdym badaniu oraz w połączonej analizie były zgodne z wynikami uzyskanymi w ogólnej populacji.

W drugim roku badań skuteczność ogólnie utrzymywała się aż do ostatniej oceny w 96. tygodniu.

W drugim roku badań 2-4% pacjentów wymagało comiesięcznych wstrzyknięć wszystkich dawek, a co trzeci pacjent wymagał przynajmniej jednego wstrzyknięcia w odstępie zaledwie jednego miesiąca.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych około 89% (1 616/1 817) pacjentów randomizowanych do leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub powyżej, a około 63% (1 139/1 817) było w wieku 75 lat lub powyżej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Eylea we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wysiękowej postaci AMD (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Eylea jest podawany bezpośrednio do ciała szklistego, aby uzyskać odpowiedni miejscowy efekt w oku.

Wchłanianie/Dystrybucja

Aflibercept po podaniu do ciała szklistego jest wolno wchłaniany z oka do układu krążenia i występuje w krążeniu ogólnym głównie w formie nieaktywnego, stabilnego kompleksu z VEGF, natomiast tylko „wolny aflibercept” jest zdolny do wiązania endogennego VEGF.

W farmakokinetycznym badaniu cząstkowym z udziałem 6 pacjentów i częstym pobieraniem próbek, maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu (systemowe C_{max}) było niskie, średnio około 0,02 mikrograma/ml (zakres od 0 do 0,054) w ciągu 1 do 3 dni po wstrzyknięciu 2 mg leku do ciała szklistego, a dwa tygodnie po podaniu było niewykrywalne u prawie wszystkich pacjentów. Aflibercept podawany do ciała szklistego co 4 tygodnie nie kumuluje się w osoczu.

Na modelach zwierzęcych wykazano, iż średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu jest około 50 do 500 razy niższe od stężenia afliberceptu wymaganego do hamowania aktywności biologicznej systemowego VEGF o 50% . Na modelach zwierzęcych zaobserwowano zmiany ciśnienia krwi po osiągnięciu stężenia około 10 mikrogramów/ml wolnego afliberceptu w krążeniu. Ciśnienie wróciło do poprzedniego stanu, gdy poziom spadł poniżej około 1 mikrograma/ml. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników obserwowano , że po podaniu pacjentom do ciała szklistego 2 mg afliberceptu, średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu jest ponad 100 razy niższe niż jego stężenie wymagane do związania połowy systemowego VEGF (2,91 mikrograma/ml). Z tego względu występowanie ogólnoustrojowych efektów farmakodynamicznych, takich jak zmiany ciśnienia krwi, jest mało prawdopodobne.

Eliminacja

Ponieważ Eylea jest produktem na bazie białka, nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu.

Wolny aflibercept wiąże VEGF tworząc stabilny, nieaktywny kompleks. Podobnie jak w przypadku innych dużych białek oczekuje się, że zarówno wolny jak i związany aflibercept są usuwane poprzez katabolizm proteolityczny.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań z udziałem produktu Eylea u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Analiza właściwości farmakokinetycznych u pacjentów w badaniu VIEW2, z których 40% miało zaburzenia czynności nerek (24% łagodne, 15% umiarkowane, a 1% ciężkie), nie wykazała różnic w odniesieniu do stężenia aktywnego leku po podaniu do ciała szklistego co 4 lub 8 tygodni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Efekty w nieklinicznych badaniach nad toksycznością dawek wielokrotnych obserwowano jedynie w przypadku ogólnoustrojowej ekspozycji uznawanej za znacznie przekraczającą maksymalną

ekspozycję u ludzi po podaniu do ciała szklistego w planowanej dawce klinicznej, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

U małp otrzymujących aflibercept do ciała szklistego przy ogólnoustrojowej ekspozycji przekraczającej maksymalne dawki podawane ludziom, obserwowano nadżerki i owrzodzenia nabłonka oddechowego w małżowinach nosowych. Ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept oparta na C_{max} i AUC była o około 200 i 700 razy większa w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u ludzi po wstrzyknięciu leku do ciała szklistego w dawce 2 mg. Na poziomie bez obserwowanego działania szkodliwego (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) wynoszącym 0,5 mg/oko u małp ekspozycja ogólnoustrojowa była odpowiednio 42- i 56-krotnie większa w przeliczeniu na C_{max} i AUC.

Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwego działania mutagennego lub rakotwórczego afliberceptu.

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu przeprowadzonym na ciężarnych królikach podanie dożylnie (3 do 60 mg/kg) afliberceptu skutkowało toksycznością dla zarodka i płodu (teratogenność we wszystkich badanych dawkach). Przy najniższej dawce testowanej w tym badaniu (3 mg/kg) ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept w oparciu o C_{max} i AUC była o około 2 900 i 600 razy większa w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u ludzi po podaniu do ciała szklistego dawki 2 mg.

Wpływ na płodność samców i samic oceniano w ramach 6-miesięcznego badania na małpach, którym podawano dożylnie aflibercept w dawkach od 3 do 30 mg/kg. Na wszystkich poziomach dawek obserwowano brak występowania lub nieregularne miesiączki związane ze zmianami w poziomie hormonów płciowych żeńskich oraz zmiany w morfologii i ruchliwości plemników. Na podstawie C_{max} i AUC w odniesieniu do wolnego afliberceptu podawanego dożylnie w dawce 3 mg/kg ogólnoustrojowa ekspozycja była około 4 900-krotnie i 1 500-krotnie większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi po podaniu leku do ciała szklistego w dawce 2 mg. Wszystkie zmiany były odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20
Sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH)
Disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH)
Sodu chlorek
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w blisterze i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem, nieotwarty blister z produktem Eylea można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin. Po otwarciu blistra należy zachować warunki aseptyczne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

90 mikrolitrów roztworu w ampułkostrzykawce (ze szkła typu I) oznaczonej czarną kreską dawkowania, z korkiem tłoka (z gumy elastomerowej) i z połączeniem Luer-Lock z nasadką do końcówki (z gumy elastomerowej). Opakowanie zawiera 1 jednostkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Nie otwierać jałowego blistra z ampułkostrzykawką poza czystym pomieszczeniem zabiegowym.

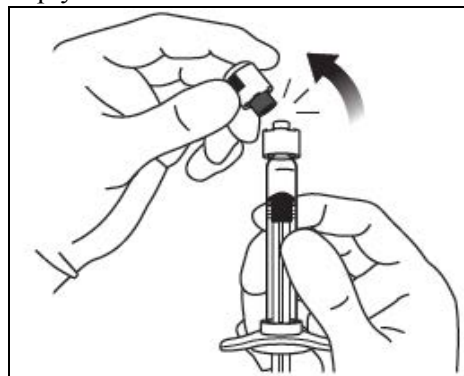
Z uwagi na to, iż ampułkostrzykawka zawiera większą objętość (90 mikrolitrów), niż zalecana dawka (50 mikrolitrów), część objętości zawartej w ampułkostrzykawce należy usunąć przed podaniem.

Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i/lub przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt leczniczy należy usunąć.

W celu wykonania wstrzyknięcia do ciała szklistego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala .

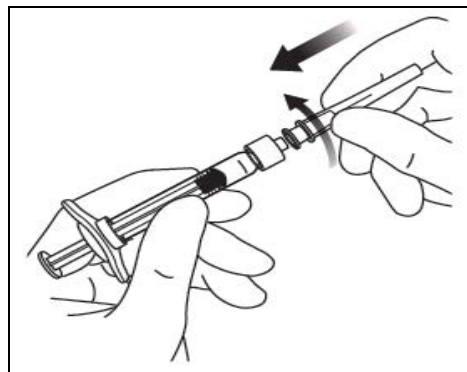
Instrukcja użycia ampułkostrzykawki:

1. Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu Eylea, należy otworzyć opakowanie i wyjąć jałowy blister. Ostrożnie otworzyć blister zapewniając jałowość jego zawartości. Przechowywać strzykawkę na jałowej tacy do chwili, gdy jest się gotowym do jej złożenia.
2. Wyjąć strzykawkę z jałowego blistra z zastosowaniem zasad aseptyki.
3. Aby zdjąć nasadkę strzykawki, należy trzymać strzykawkę w jednej ręce i chwycić nasadkę kciukiem i palcem wskazującym drugiej ręki. Proszę pamiętać: należy odłamać nasadkę strzykawki (nie odkręcać).

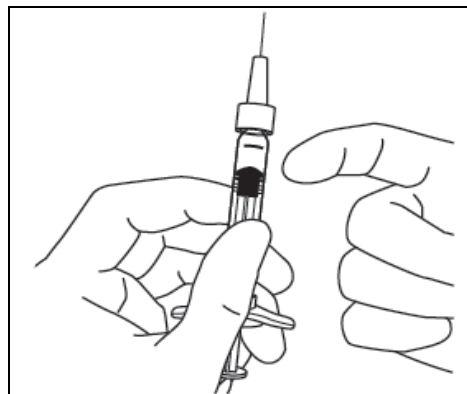


4. Aby uniknąć utraty jałowości produktu, nie wolno ciągnąć za tłok.

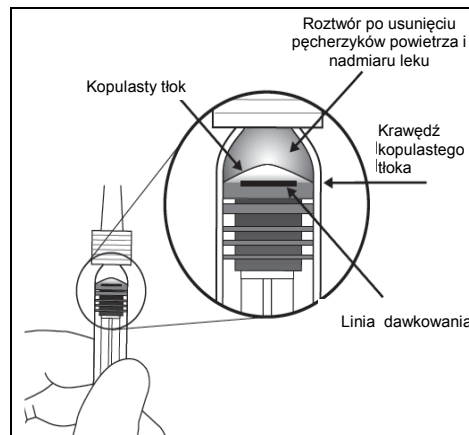
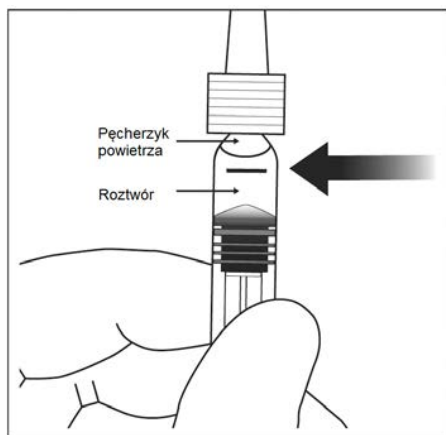
5. Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę do końcówki Luer-Lock strzykawki.



6. Usunąć plastikową osłonkę igły.
7. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.



8. Aby wyeliminować wszystkie pęcherzyki i usunąć nadmiar produktu leczniczego, powoli naciskać tłok strzykawki aż do wyrównania cylindrycznej podstawy kopulastego tłoka z czarną kreską dawkowania na strzykawce (odpowiada 50 mikrolitrom).



9. Ampułkostrzykawką jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Niezużyty pozostałość produktu leczniczego lub odpady należy utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

- 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg afliberceptu*.

Jedna fiolka zawiera 100 mikrolitrów, co odpowiada 4 mg afliberceptu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 50 mikrolitrów, zawierającej 2 mg afliberceptu.

*Białko fuzyjne składające się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanych w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (roztwór)

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, izoosmotyczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Eylea jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (ang. *Age-related Macular Degeneration*, AMD) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Eylea jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego.

Produkt Eylea musi być podawany wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Eylea wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu.

Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami.

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia produktem Eylea odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć w zależności od parametrów anatomicznych i wzrokowych.

W tym przypadku, harmonogram monitorowania powinien być określony przez wykwalifikowanego lekarza i może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań z zastosowaniem produktu Eylea u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek.

Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki produktu Eylea w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak specjalnych wymagań.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Eylea u dzieci i młodzieży. Stosowanie produktu Eylea w wysiękowej postaci AMD nie ma zastosowania w populacji pediatrycznej.

Sposób podawania

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklanego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklanego, zgodnie z medycznymi standardami i obowiązującymi wytycznymi. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość, m.in. stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania (np. powidon jodowany na skórę w okolicy oka, powieki i powierzchnię gałki ocznej). Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk oraz użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub odpowiednika).

Iglę iniekcijną należy wprowadzić do jamy ciała szklanego 3,5-4,0 mm za rąbką rogówki, unikając południka poziomego i kierując się w stronę środka gałki ocznej. Następnie podaje się objętość iniekcji 0,05 ml. Kolejne iniekcje należy podawać w inne miejsca twardówki.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklanego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może polegać na kontroli ukrwienia tarczy nerwu wzrokowego lub mierzeniu ciśnienia śródgałkowego. W razie potrzeby powinien być dostępny sterylny sprzęt do paracentezy.

Po zabiegu wstrzyknięcia do ciała szklanego należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie).

Każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka.

Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg. Nie należy podawać całej objętości ekstrahowalnej jaką można uzyskać z fiolki (100 mikrolitrów). Nadmiar objętości należy usunąć przed iniekcją.

Podanie całej objętości fiolki może doprowadzić do przedawkowania. Aby usunąć pęcherzyki powietrza razem z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłoczek tak, aby cylindryczna podstawa kopulastego tłoczka zrównała się z czarną linią dawki na strzykawce (co odpowiada 50 mikrolitrom, tj. 2 mg afliberceptu).

Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania, patrz punkt 6.6

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne lub podejrzaną zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy.

Czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie wnętrza gałki ocznej

Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym także afliberceptu, miały związek z zapaleniem wnętrza gałki ocznej (patrz punkt 4.8). Podczas podawania produktu Eylea należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej, które powinny być leczone w odpowiedni sposób.

Wzrost ciśnienia śródgałkowego

Obserwowano wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym także produktu Eylea (patrz punkt 4.8). Należy zastosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie wstrzykiwać produktu Eylea gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg). We wszystkich przypadkach należy w odpowiedni sposób monitorować zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego i w razie potrzeby zastosować odpowiednie postępowanie.

Immunogenność

Ponieważ Eylea jest produktem białkowym, może wywoływać odczyny immunologiczne (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego, tzn. ból, światłowstręt lub zaczerwienienie, gdyż mogą to być objawy świadczące o nadwrażliwości.

Działania ogólnoustrojowe

Po wstrzyknięciu doszkliskowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane m.in. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo – zatorowe; istnieje teoretyczne ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF.

Inne

Podobnie jak w przypadku leczenia doszkliskowego AMD innymi preparatami anti-VEGF, w przypadku stosowania produktu Eylea znajdują zastosowanie następujące informacje:

- Nie badano systematycznie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu.
- Do czynników ryzyka mogących prowadzić do przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu lekami anti-VEGF wysiękowej postaci AMD należy rozległe i (lub) daleko posunięte odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie produktem Eylea, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.
- Należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami płamki w stadium 3 lub 4.
- W razie pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznowiać leczenia do całkowitego wygojenia się pęknięcia.
- Podawanie leku należy wstrzymać i nie wznowiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:

- pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
 - wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- Podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach wewnątrzgałkowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie badano wspomagającego zastosowania terapii fotodynamicznej (ang. *photodynamic therapy*, PDT) z użyciem werteporfiny i produktu Eylea, nie ustalono więc profilu bezpieczeństwa takiego leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania afliberceptu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód po wysokiej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 5.3).

Mimo że ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu śródgałkowym jest bardzo niska, nie zaleca się stosowania produktu Eylea w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aflibercept przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Produkt Eylea nie jest zalecany do stosowania w okresie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem Eylea, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach z wysoką ekspozycją ogólnoustrojową wskazują, że aflibercept może upośledzać płodność zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (patrz punkt 5.3). Takich efektów nie spodziewa się po podaniu śródgałkowym, ze względu na bardzo niską ekspozycję ogólnoustrojową.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wstrzyknięcie produktu Eylea wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów mogą wystąpić przejściowe zaburzeń widzenia związane z zabiegiem wstrzyknięcia lub badaniem oczu. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu odzyskania prawidłowych funkcji wzrokowych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 1 824 pacjentów stanowiło populację badaną pod względem bezpieczeństwa w dwóch badaniach 3. fazy, z maksymalnie 96-tygodniową ekspozycją na produkt Eylea, z czego 1 223 pacjentów leczono dawką 2 mg.

Ciężkie działania niepożądane związane z zabiegiem wstrzyknięcia produktu Eylea do ciała szklistego wystąpiły w mniej niż 1 na 1 000 wstrzyknięć i obejmowały zapalenie wnętrza gałki ocznej, zaćmę urazową i przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (patrz punkt 4.4).

Do najczęstszych działań niepożądanych (u co najmniej 5% pacjentów leczonych produktem Eylea) należały: krwotok spojówkowy (26,7%), ból oka (10,3%), odłączenie ciała szklistego (8,4%), zaćma (7,9%), męty w ciele szklistym (7,6%) i zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (7,2%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione poniżej obejmują wszystkie działania niepożądane z badań III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD z potencjalną możliwością związku przyczynowego z zabiegiem wstrzyknięcia leku lub produktem leczniczym w okresie 96 tygodni trwania badania.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ pacjentów).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość ^{*)}	
Zaburzenia oka	Krwotok spojówkowy, ból oka	Odwarstwienie siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwyrodnienie siatkówki, zaćma, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklanym, obrzęk rogówki, odłączenie ciała szklanego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oczach, zwiększone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej	Zapalenie wnętrza gałki ocznej**), przedarcie siatkówki, krwotok do ciała szklanego, zaćma korowa zmętnienia soczewki, ubytek nabłonka rogówki, nadżerka rogówki, podrażnienie w miejscu iniekcji, nieprzyjemne uczucie w oku, podrażnienie powieki, zapalenie ciała szklanego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, rozbłyski w komorze przedniej	Ropostek

^{*)} W tym odczyny alergiczne

^{**)} Zapalenie wnętrza gałki ocznej z dodatnimi i ujemnymi posiewami

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach III fazy w wysiękowej postaci AMD zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwotoku spojówkowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Zwiększona częstość występowania była porównywalna u pacjentów leczonych ranibizumabem i produktem Eylea.

Tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe (ang. *Arterial Thromboembolic Events* ATEs) są działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z ogólnoustrojową inhibicją VEGF. Po doszkliskowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Według kryteriów Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC), ATEs obejmują zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn naczyniowych (w tym zgony o nieznanej przyczynie). Częstość ich występowania w fazie 3 badań dotyczących wysiękowej postaci AMD (VIEW1 i VIEW2) w trakcie 96-tygodni trwania poszczególnych badań

wynosiła 3,3% (60 z 1 824) w połączonej grupie pacjentów leczonych produktem Eylea w porównaniu z 3,2% (19 z 595) u pacjentów leczonych ranibizumabem (patrz punkt 5.1).

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności produktu Eylea.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 4 mg w odstępach miesięcznych, miały również miejsce pojedyncze przypadki przedawkowania w dawce 8 mg.

Przedawkowanie ze zwiększoną objętością wstrzyknięcia może zwiększyć ciśnienie śródgałkowe. Dlatego też w razie przedawkowania należy monitorować ciśnienie śródgałkowe, a jeżeli lekarz prowadzący uzna to za niezbędne, należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne / Środki antyneowaskularyzacyjne
kod ATC: S01LA05

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1

Aflibercept jest produkowany w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF.

Mechanizm działania

Czynnik wzrostu śródbłónki naczyniowej-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłónki. VEGF działa za pośrednictwem dwóch kinaz tyrozynowych receptorów, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłónki. PlGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PlGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wysiękowa postać AMD charakteryzuje się patologiczną neowaskularyzacją podsiatkówkową (ang. *Choroidal Neovascularisation*, CNV). Wyciek krwi i płynu z CNV może spowodować pogrubienie lub obrzęk siatkówki i (lub) krwawienie podsiatkówkowe lub wewnątrzsiatkówkowe, co prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku.

U pacjentów leczonych produktem Eylea (jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez trzy kolejne miesiące, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące), grubość siatkówki uległa zmniejszeniu niedługo po rozpoczęciu leczenia, a średni rozmiar CNV zmniejszył się. Podobne wyniki obserwowano podczas comiesięcznego leczenia ranibizumabem w dawce 0,5 mg.

W badaniu VIEW1, przy pomocy optycznej tomografii koherencyjnej (ang. *Optical Coherence Tomography*, OCT), odnotowano średnie zmniejszenie grubości siatkówki (-130 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące produkt Eylea 2 mg i -129 mikrometrów w grupie

pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab 0,5 mg, pomiarów dokonano w tygodniu 52). Również w 52. tygodniu badania VIEW2 odnotowano średnie zmniejszenie grubości siatkówki przy pomocy OCT (-149 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące produkt Eylea 2 mg i -139 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab w dawce 0,5 mg).

Zmniejszenie wielkości CNV i zmniejszenie grubości siatkówki na ogół utrzymywały się w drugim roku badań.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Eylea oceniano u pacjentów z wysiękową postacią AMD w dwóch podwójnie ślepych, randomizowanych badaniach wieloośrodkowych z aktywną kontrolą. Leczenie i ocenę pod względem skuteczności przeprowadzono łącznie u 2 412 pacjentów (1 817 leczonych produktem Eylea), w dwóch badaniach (VIEW1 i VIEW2). W każdym badaniu pacjentów w stosunku 1:1:1:1 losowo przydzielano do 1 z 4 następujących schematów dawkowania:

- 1) produkt Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych (Eylea 2Q8);
- 2) produkt Eylea w dawce 2 mg co 4 tygodnie (Eylea 2Q4);
- 3) produkt Eylea w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (Eylea 0,5Q4); oraz
- 4) ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (ranibizumab 0,5Q4).

Pacjenci byli w wieku od 49 do 99 lat ze średnią wieku 76 lat.

W drugim roku badań pacjenci nadal otrzymywali tę samą dawkę (moc), do której zostali początkowo zrandomizowani, ale według zmodyfikowanego schematu dawkowania, kierującego się oceną wpływu na widzenie oraz efektów anatomicznych, ze zdefiniowanym przez protokół maksymalnym odstępem dawkowania wynoszącym 12 tygodni.

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów leczonych zgodnie z protokołem (ang. *Per Protocol Set*), u których utrzymano widzenie według definicji jako utrata mniej niż 15 liter w badaniu ostrości wzroku w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W 52. tygodniu badania VIEW1, 95,1% pacjentów w grupie Eylea 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4. Leczenie produktem Eylea okazało się nie gorsze i klinicznie równoważne w porównaniu do grupy ranibizumab 0,5Q4.

W 52. tygodniu badania VIEW2, 95,6% pacjentów w grupie Eylea 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4. Leczenie produktem Eylea okazało się nie gorsze i klinicznie równoważne w porównaniu do grupy ranibizumab 0,5Q4.

Szczegółowe wyniki połączonej analizy obu badań są przedstawione w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela: Kryteria skuteczności w 52. tygodniu (pierwotna analiza) i w 96. tygodniu; połączone dane z badań VIEW1 i VIEW2^{B)}

Kryterium skuteczności	Eylea 2Q8 ^{E)} (produkt Eylea w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych) (n = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie) (n = 595)	
	52 tydzień	96 tydzień ^{G)}	52 tydzień	96 tydzień ^{G)}
Średnia liczba wstrzyknięć od punktu wyjściowego	7,6	11,2	12,3	16,5
Średnia liczba iniekcji w drugim roku (od 52 do 96 tygodnia)		4,1		4,6
Odsetek pacjentów z zachowaną ostrością wzroku (utrata < 15 liter BCVA ^{A)}) (zgodnie z protokołem)	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Różnica ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Średnia zmiana BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS ^{A)} względem wartości początkowej	8,40	7,62	8,74	7,89
Różnica na podstawie średniej zmiany LS ^{A)} (liczba liter ETDRS) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 15 liter względem punktu wyjściowego	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Różnica ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA

^{B)} Wszystkie analizy zostały wykonane na pełnym zbiorze danych (ang. Full Analysis Set, FAS), metodą przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. Last Observation Carried Forward, LOCF) z wyjątkiem odsetka pacjentów z zachowaną ostrością wzroku w 52 tygodniu, która jest wykonana na zbiorze wg protokołu (ang. Per Protocol Set, PPS)

^{C)} Różnica jest wartością w grupie leku Eylea minus wartość w grupie ranibizumabu. Wartość dodatnia oznacza przewagę leku Eylea.

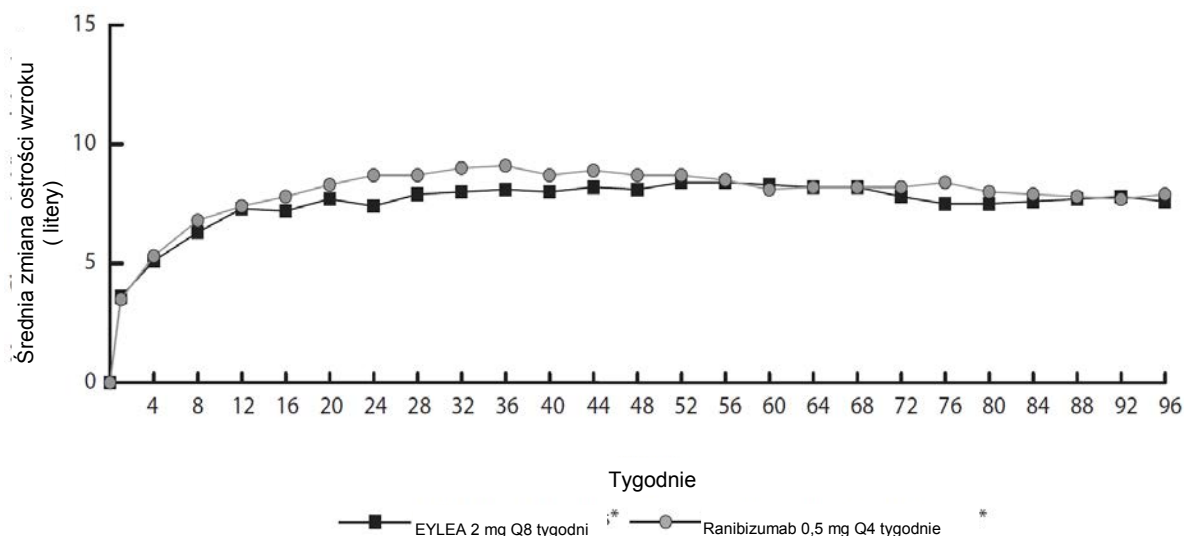
^{D)} Przedział ufności (ang. Confidence interval, CI) obliczony poprzez aproksymację do krzywej normalnej

^{E)} Po rozpoczęciu leczenia trzema dawkami podawanymi co miesiąc.

^{F)} Przedział ufności leżący całkowicie powyżej progu -10% oznacza równoważność leku Eylea względem ranibizumabu

^{G)} Począwszy od tygodnia 52 wszystkie grupy były leczone według zmodyfikowanego paradygmatu leczenia kwartalnego, według którego pacjenci mogli otrzymywać dawkę raz na 4 tygodnie, ale nie rzadziej niż raz na 12 tygodni, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami ponownego leczenia.

Rycina 1. Średnia zmiana ostrości wzroku
względem wartości początkowej do 96. tygodnia na podstawie
połączonych danych pochodzących z badań VIEW1 i VIEW2



*) Od punktu wyjściowego do 52 tygodnia produkt Eylea był podawany co 8 tygodni z wyjątkiem 3 początkowych dawek podawanych co miesiąc. Od punktu wyjściowego do 52 tygodnia ranibizumab w dawce 0,5 mg był podawany co 4 tygodnie. Począwszy od tygodnia 52 wszystkie grupy były leczone według zmodyfikowanego paradygmatu leczenia kwartalnego, według którego pacjenci mogli otrzymywać dawkę raz na cztery tygodnie, ale nie rzadziej niż raz na 12 tygodni, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami ponownego leczenia.

Odsetek pacjentów w 96 tygodniu uzyskujących co najmniej 15 liter względem wartości początkowej wynosił 33,44% w grupie Eylea 2Q8 i 31,60% w grupie ranibizumab 0,5Q4.

W połączonej analizie danych z badań VIEW1 i VIEW2 produkt Eylea wykazał znamienne klinicznie zmiany względem wartości początkowej we wstępnie określonym drugorzędowym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności na podstawie kwestionariusza funkcji wzroku National Eye Institute (ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25). Wielkość tych zmian była podobna do zmian obserwowanych w publikacjach, które odpowiadały uzyskaniu 15 liter w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA)

Nie stwierdzono znamiennych klinicznie różnic między produktem Eylea a produktem referencyjnym ranibizumab w zakresie zmian całkowitego wyniku kwestionariusza NEI VFQ-25 i podskal (czynności związane z widzeniem do bliży, czynności związane z widzeniem do dali, zależność związana ze wzrokiem) w 52. tygodniu względem wartości początkowej.

Spadek średniej powierzchni CNV był widoczny we wszystkich grupach dawkowania w obu badaniach.

Wyniki skuteczności we wszystkich ocenianych podgrupach (np. wiek, płeć, pochodzenie etniczne, wyjściowa ostrość wzroku, rodzaj zmiany, rozległość zmiany) w każdym badaniu oraz w połączonej analizie były zgodne z wynikami uzyskanymi w ogólnej populacji.

W drugim roku badań skuteczność ogólnie utrzymywała się aż do ostatniej oceny w 96. tygodniu.

W drugim roku badań 2-4% pacjentów wymagało comiesięcznych wstrzyknięć wszystkich dawek, a co trzeci pacjent wymagał przynajmniej jednego wstrzyknięcia w odstępie zaledwie jednego miesiąca.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych około 89% (1 616/1 817) pacjentów randomizowanych do leczenia produktem Eylea było w wieku 65 lat lub powyżej, a około 63% (1 139/1 817) było w wieku 75 lat lub powyżej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Eylea we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wysiękowej postaci AMD (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Eylea jest podawany bezpośrednio do ciała szklistego, aby uzyskać odpowiedni miejscowy efekt w oku.

Wchłanianie/Dystrybucja

Aflibercept po podaniu do ciała szklistego jest wolno wchłaniany z oka do układu krążenia i występuje w krążeniu ogólnym głównie w formie nieaktywnego, stabilnego kompleksu z VEGF, natomiast tylko „wolny aflibercept” jest zdolny do wiązania endogennego VEGF.

W farmakokinetycznym badaniu cząstkowym z udziałem 6 pacjentów i częstym pobieraniem próbek, maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu (systemowe C_{max}) było niskie, średnio około 0,02 mikrograma/ml (zakres od 0 do 0,054) w ciągu 1 do 3 dni po wstrzyknięciu 2 mg leku do ciała szklistego, a dwa tygodnie po podaniu było niewykrywalne u prawie wszystkich pacjentów. Aflibercept podawany do ciała szklistego co 4 tygodnie nie kumuluje się w osoczu.

Na modelach zwierzęcych wykazano, iż średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu jest około 50 do 500 razy niższe od stężenia afliberceptu wymaganego do hamowania aktywności biologicznej systemowego VEGF o 50%. Na modelach zwierzęcych zaobserwowano zmiany ciśnienia krwi po osiągnięciu stężenia około 10 mikrogramów/ml wolnego afliberceptu w krążeniu. Ciśnienie wróciło do poprzedniego stanu, gdy poziom spadł poniżej około 1 mikrograma/ml. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników obserwowano, że po podaniu pacjentom do ciała szklistego 2 mg afliberceptu, średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu jest ponad 100 razy niższe niż jego stężenie wymagane do związania połowy systemowego VEGF (2,91 mikrograma/ml). Z tego względu występowanie ogólnoustrojowych efektów farmakodynamicznych, takich jak zmiany ciśnienia krwi, jest mało prawdopodobne.

Eliminacja

Ponieważ Eylea jest produktem na bazie białka, nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu.

Wolny aflibercept wiąże VEGF tworząc stabilny, nieaktywny kompleks. Podobnie jak w przypadku innych dużych białek oczekuje się, że zarówno wolny jak i związany aflibercept są usuwane poprzez katabolizm proteolityczny.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań z udziałem produktu Eylea u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Analiza właściwości farmakokinetycznych u pacjentów w badaniu VIEW2, z których 40% miało zaburzenia czynności nerek (24% łagodne, 15% umiarkowane, a 1% ciężkie), nie wykazała różnic w odniesieniu do stężenia aktywnego leku po podaniu do ciała szklistego co 4 lub 8 tygodni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Efekty w nieklinicznych badaniach nad toksycznością dawek wielokrotnych obserwowano jedynie w przypadku ogólnoustrojowej ekspozycji uznawanej za znacznie przekraczającą maksymalną ekspozycję u ludzi po podaniu do ciała szklistego w planowanej dawce klinicznej, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

U małp otrzymujących aflibercept do ciała szklistego przy ogólnoustrojowej ekspozycji przekraczającej maksymalne dawki podawane ludziom, obserwowano nadżerki i owrzodzenia nabłonka oddechowego w małżowinach nosowych. Ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept oparta na C_{max} i AUC była o około 200 i 700 razy większa w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u ludzi po wstrzyknięciu leku do ciała szklistego w dawce 2 mg. Na poziomie bez obserwowanego działania szkodliwego (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) wynoszącym 0,5 mg/oko u małp ekspozycja ogólnoustrojowa była odpowiednio 42- i 56-krotnie większa w przeliczeniu na C_{max} i AUC.

Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwego działania mutagennego lub rakotwórczego afliberceptu.

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu przeprowadzonym na ciężarnych królikach podanie dożylnie (3 do 60 mg/kg) afliberceptu skutkowało toksycznością dla zarodka i płodu (teratogenność we wszystkich badanych dawkach). Przy najniższej dawce testowanej w tym badaniu (3 mg/kg) ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept w oparciu o C_{max} i AUC była o około 2 900 i 600 razy większa w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u ludzi po podaniu do ciała szklistego dawki 2 mg.

Wpływ na płodność samców i samic oceniano w ramach 6-miesięcznego badania na małpach, którym podawano dożylnie aflibercept w dawkach od 3 do 30 mg/kg. Na wszystkich poziomach dawek obserwowano brak występowania lub nieregularne miesiączki związane ze zmianami w poziomie hormonów płciowych żeńskich oraz zmiany w morfologii i ruchliwości plemników. Na podstawie C_{max} i AUC w odniesieniu do wolnego afliberceptu podawanego dożylnie w dawce 3 mg/kg ogólnoustrojowa ekspozycja była około 4 900-krotnie i 1 500-krotnie większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi po podaniu leku do ciała szklistego w dawce 2 mg. Wszystkie zmiany były odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20
Sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH)
Disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH)
Sodu chlorek
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem, nieotwartą fiolkę z produktem Eylea można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin. Po otwarciu fiolki należy zachować warunki aseptyczne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 mikrolitrów roztworu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej) i igłą z filtrem 18 G. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

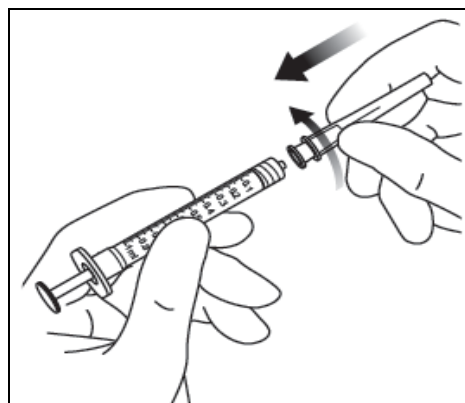
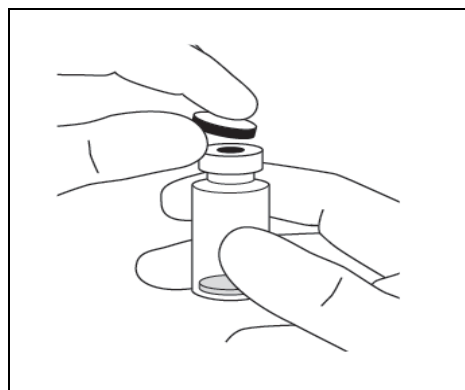
Z uwagi na to, iż fiolka zawiera większą objętość (100 mikrolitrów), niż zalecana dawka (50 mikrolitrów), część objętości zawartej w fiolce należy usunąć przed podaniem.

Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i/lub przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt leczniczy należy usunąć.

W celu wykonania wstrzyknięcia do ciała szklistego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala .

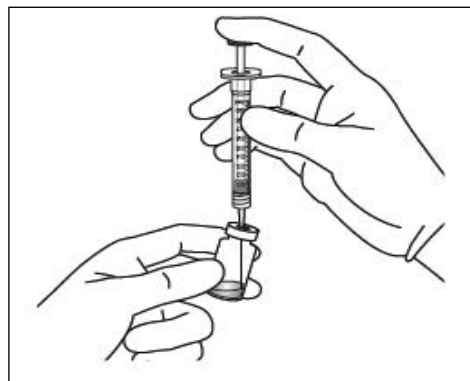
Instrukcja użycia fiolek:

1. Zdjąć plastikowe wieczko i zdezynfekować zewnętrzną stronę gumowego korka fiolki.
2. Dołączyć dostarczoną w pudełku igłę 18 G z 5-mikrometrowym filtrem do 1-mililitrowej jałowej strzykawki z połączeniem Luer-Lock.

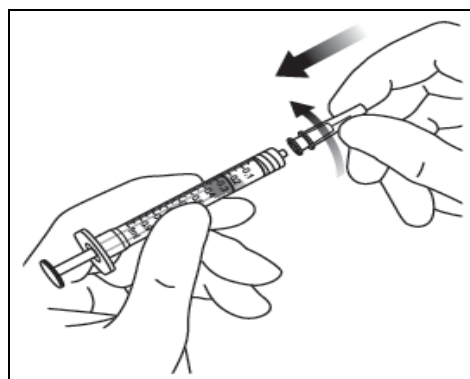


3. Wkłuć igłę z filtrem przez środkową część korka fiolki, aż do jej całkowitego wsunięcia, tak aby igła dotknęła dna fiolki lub dolnej krawędzi fiolki.

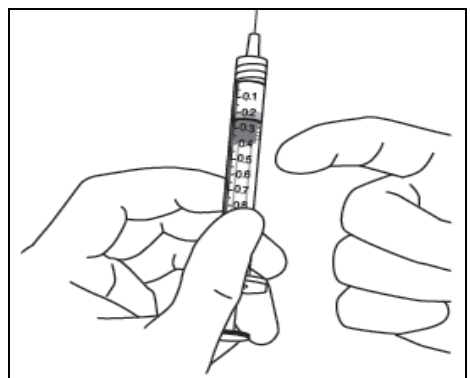
4. Zachowując zasady aseptyki, pobrać całą zawartość produktu Eylea z fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, lekko przechyloną w celu ułatwienia całkowitego pobrania zawartości. Aby zapobiec wprowadzeniu powietrza należy upewnić się, że skos igły z filtrem jest zanurzony w płynie. Sukcesywnie nachylać fiolkę w trakcie pobierania płynu utrzymując skos igły z filtrem zanurzony w płynie.



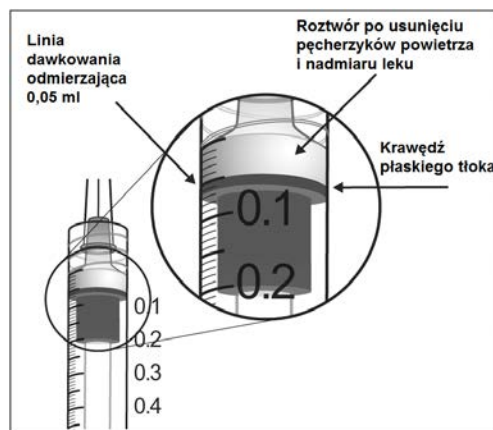
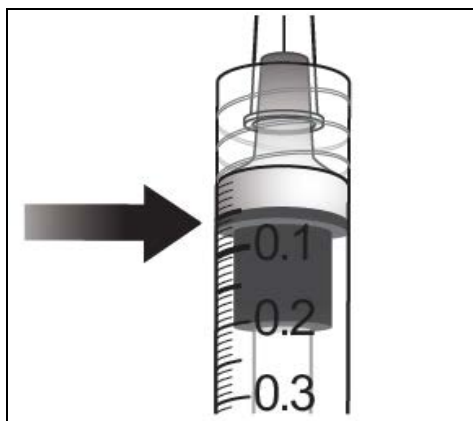
5. Podczas opróżniania fiolki należy wystarczająco odciągnąć trzon tłoka, aby zupełnie opróżnić igłę z filtrem.
6. Usunąć igłę z filtrem i wyrzucić zgodnie z przepisami.
Uwaga: do wstrzyknięcia do ciała szklistego nie stosować igły z filtrem.
7. Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę 30 G x ½ cala do końcówki Luer-Lock strzykawki.



8. Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu Eylea, usunąć plastikową osłonkę igły.
9. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.



10. Wyeliminować wszystkie pęcherzyki i usunąć nadmiar produktu leczniczego, powoli naciskając tłok strzykawki, tak aby końcówka tłoka była zrównana z linią na strzykawce oznaczającą 0,05 ml.



11. Fiolki są przeznaczone do jednorazowego użytku.
Niezużyta pozostałość produktu leczniczego lub odpady należy utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
D-13353 Berlin
Niemcy

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

W każdym z państw członkowskich przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu podmiot odpowiedzialny ma obowiązek uzgodnienia ostatecznej wersji materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym.

Podmiot odpowiedzialny ma obowiązek zapewnienia, aby, po rozmowach i uzgodnieniach z właściwym organem krajowym w każdym z państw członkowskich, w których produkt leczniczy EYLEA będzie znajdować się w obrocie, w trakcie i po wprowadzeniu go na rynek, wszystkie ośrodki okulistyczne, o których wiadomo, że produkt Eylea będzie stosowany, otrzymały pakiet informacji dla lekarza zawierający:

- Informację dla lekarza
- Zapis wideo zabiegu wstrzyknięcia doszkliskowego
- Piktogram (schemat) zabiegu wstrzyknięcia doszkliskowego
- Zestaw informacji dla pacjentów

Informacja dla lekarza powinna zawierać następujące elementy kluczowe:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Opis technik postępowania aseptycznego, w tym technik dezynfekcji okolicy oka i gałki ocznej w celu zminimalizowania ryzyka zakażenia
- Stosowanie antybiotyków
- Stosowanie powidonu jodiny lub środka równoważnego
- Techniki wstrzyknięcia doszkliskowego
- Informacje na temat monitorowania pacjentów po wstrzyknięciu doszkliskowym
- Informacje na temat najważniejszych objawów podmiotowych i przedmiotowych zdarzeń niepożądanych związanych ze wstrzyknięciem doszkliskowym, do których zalicza się zapalenie wnętrza gałki ocznej, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, krwotok spojówkowy, ból gałki ocznej, odłączenie ciała szklistego, męty ciała szklistego, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki oraz zaćmę pourazową
- Informacje na temat postępowania w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze wstrzyknięciem doszkliskowym

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać zarówno broszurę informacyjną dla pacjenta, jak i płytę CD w formacie audio z uwzględnieniem następujących elementów kluczowych:

- Ulotka informacyjna dla pacjenta
- Czynności związane z przygotowaniem do leczenia produktem EYLEA
- Dalsze postępowanie po zastosowaniu produktu EYLEA
- Informacje na temat najważniejszych objawów podmiotowych i przedmiotowych ciężkich zdarzeń niepożądanych, do których zalicza się zapalenie wnętrza gałki ocznej, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, krwotok spojówkowy, ból gałki ocznej, odłączenie ciała szklistego, męty ciała szklistego, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki oraz zaćmę pourazową
- Okoliczności, w których konieczna jest pilna konsultacja medyczna

- **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Przeprowadzenie porejestacyjnego randomizowanego badania, którego głównym celem będzie porównanie standardowego schematu wykonywania wstrzyknień co 8 tygodni ze schematem podawania reaktywnego opartym na wzrokowych i anatomicznych punktach końcowych, w oparciu o protokół zatwierdzony przez CHMP.	Termin złożenia wersji ostatecznej sprawozdania z badania: 31 grudnia 2017 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO
Ampułkostrzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Aflibercept

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Polisorbat 20

Sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH)

Disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH)

Sodu chlorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 3,6 mg afliberceptu w 90 mikrolitrach (40 mg/ml) w roztworze izoosmotycznym.

Zapewnia pojedynczą dawkę 2 mg/0,05 ml.

Nadmiar produktu powinien być usunięty przed wstrzyknięciem.

1 ampułkostrzykawka (3,6 mg/90 mikrolitrów)

Pojedyncza dawka: 2 mg/0,05 ml

Nadmiar produktu powinien być usunięty.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklatego.

Do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Otwierać jałowy blister tylko w czystym pomieszczeniu zabiegowym.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP (Termin ważności):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w blistrze i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem, nieotwarty blister można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Lot (Nr serii):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA FOLII BLISTRA
Ampułkostrzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Aflibercept

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 3,6 mg/90 mikrolitrów (40 mg/ml) w roztworze izoosmotycznym. Zapewnia pojedynczą dawkę 2 mg/0,05 ml.

Przed wykonaniem iniekcji usunąć nadmiar produktu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego.

Do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Otwierać jałowy blister tylko w czystym pomieszczeniu zabiegowym.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w blistrze i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem, nieotwarty blister można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA
Ampulkostrzykawka**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Aflibercept
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Dawka pojedyncza = 2 mg/50 mikrolitrów
3,6 mg/90 mikrolitrów

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO
Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Aflibercept

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Polisorbat 20

Sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH)

Disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH)

Sodu chlorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w fiolce (4 mg/100 mikrolitrów)

Jedna fiolka zawiera 4 mg afliberceptu w 100 mikrolitrach w izoosmotycznym roztworze.

Zapewnia pojedynczą dawkę 2 mg/0,05 ml.

Przed wykonaniem iniekcji usunąć nadmiar produktu.

1 fiolka: 4 mg/0,1 ml

Igła z filtrem 18 G

Pojedyncza dawka: 2 mg/0,05 ml

Nadmiar produktu powinien być usunięty.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklatego.

Fiolka do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP (Termin ważności):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem, nieotwartą fiolkę można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Lot (Nr serii):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA
Fiolka**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Aflibercept
Podanie do ciała szklanego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Dawka pojedyncza = 2 mg/50 mikrolitrów
Ekstrahowalna zawartość = 4 mg/100 mikrolitrów

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce **Aflibercept**

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea
3. Jak otrzymuje się lek Eylea
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eylea
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje

Lek Eylea jest roztworem wstrzykiwanym do oka stosowanym w celu leczenia choroby oczu zwanej neowaskularnym (wysiękowym) zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem (ang. *Age-related Macular Degeneration*, AMD) u dorosłych, powszechnie nazywanej wysiękową postacią AMD. Aflibercept jako substancja czynna leku Eylea blokuje aktywność grupy czynników znanych jako czynnik wzrostu śródbłonna naczyń A (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor A*, VEGF-A) oraz łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF), które w nadmiarze wywołują nieprawidłowe powstawanie nowych naczyń krwionośnych w oku. Te nowe naczynia krwionośne mogą powodować wyciek składników krwi do oka i ewentualne uszkodzenie tkanek oka odpowiedzialnych za widzenie.

Wykazano, że lek Eylea zatrzymuje wzrost nowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych w oku, z których często wycieka płyn lub które krwawią. Lek Eylea może pomóc w stabilizacji utraty widzenia związanej z wysiękową postacią AMD, a w wielu przypadkach może ją zahamować.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea

Pacjent nie otrzyma leku Eylea:

- jeśli ma uczulenie na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- jeśli ma czynne zakażenie lub podejrzenie zakażenia gałki ocznej lub jej okolicy (zakażenie śródgałkowe lub okołogałkowe)
- jeśli ma ciężki stan zapalny oka (odznaczający się bólem lub zaczerwienieniem)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Eylea należy zwrócić się do lekarza:

- gdyż u niektórych pacjentów wstrzyknięcie leku Eylea może spowodować wzrost ciśnienia w gałce ocznej (śródgałkowego) w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz powinien to monitorować po każdym wstrzyknięciu.
- jeśli pacjent ma jaskrę,

- jeśli u pacjenta doszło do zakażenia wewnątrz oka lub innych powikłań, może temu towarzyszyć ból oka lub nasilone dolegliwości, nasilone zaczerwienienie oka, niewyraźne lub pogorszone widzenie i zwiększona wrażliwość na światło. Ważne jest, aby jak najszybciej zdiagnozować i leczyć jakiegokolwiek objawy.
- lekarz sprawdzi, czy u pacjenta występują czynniki ryzyka pewnych chorób oczu (przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki), przy których lek Eylea będzie stosowany z zachowaniem ostrożności.
- jeśli u pacjenta występowały błyski światła lub męty w przeszłości i nastąpił nagły wzrost liczby mętów.

Przy ogólnym (a nie miejscowym – tylko do oka) stosowaniu inhibitorów VEGF, substancje podobne do zawartych w leku Eylea, istnieje potencjalne ryzyko tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Eylea do oka.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, przed rozpoczęciem stosowania Eylea powinien zwrócić się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Eylea u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało zbadane, ponieważ wysiękowa postać AMD jest chorobą występującą tylko u osób starszych. Produkt Eylea w wysiękowej postaci AMD nie ma zastosowania w tej grupie wiekowej.

Inne leki i Eylea

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

- Brak doświadczenia w stosowaniu leku Eylea u kobiet w ciąży. Leku Eylea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka. Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, należy omówić tę kwestię ze swoim lekarzem przed rozpoczęciem leczenia lekiem Eylea.
- Nie zaleca się stosowania leku Eylea podczas karmienia piersią, gdyż nie wiadomo, czy lek Eylea przechodzi do mleka kobiecego. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Eylea należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po wstrzyknięciu leku Eylea mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki objawy te nie ustąpią.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Eylea

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak otrzymuje się lek Eylea

Lekarz doświadczony w podawaniu wstrzyknięć do oka, wstrzyknie lek Eylea do oka w aseptycznych (czystych i sterylnych) warunkach.

Zalecana dawka to 2 mg afliberceptu (50 mikrolitrów).

Lek Eylea jest podawany w postaci iniekcji do oka (wstrzyknięcia do ciała szklistego) rozpoczynając od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące.

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia lekiem Eylea odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć w zależności od wyniku badania przeprowadzonego przez lekarza.

Wizyty u lekarza pomiędzy iniekcjami nie są konieczne jeżeli nie występują żadne problemy, chyba że lekarz zalecił inaczej.

Przed wstrzyknięciem lekarz użyje środka dezynfekującego do płukania oczu w celu odkażenia oka pacjenta, aby zapobiec infekcji. W celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu, który może wystąpić podczas wstrzyknięcia, lekarz poda również miejscowy środek znieczulający.

Pominięcie otrzymania dawki leku Eylea

Umówić nowy termin na badanie i zastrzyk.

Przerwanie leczenia lekiem Eylea

Skonsultować się z lekarzem przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniżej przedstawiono listę najpoważniejszych działań niepożądanych związanych z procedurą wstrzyknięcia.

Niezbyt często (*mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób*):

- zakażenie lub zapalenie wnętrza gałki ocznej
- zmętnienie soczewki z powodu urazu (zaćma urazowa)
- tymczasowy wzrost ciśnienia wewnątrz gałki ocznej

Dodatkowo mogą wystąpić uogólnione reakcje alergiczne (nadwrażliwość).

Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia którychkolwiek z wymienionych powyżej poważnych działań niepożądanych.

Poniżej przedstawiono listę najczęstszych działań niepożądanych.

Bardzo często (*mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób*):

- przekrwienie oka spowodowane krwawieniem z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka (krwotok spojówkowy)
- ból oka

Często (*mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób*):

- odwarstwienie od siatkówki substancji przypominającej żel wewnątrz oka (odłączenie ciała szklanego)
- widzenie ruchomych kropek (męty w ciele szklanym)

Poniższa lista przedstawia pozostałe działania niepożądane zgłaszane jako możliwie związane z zabiegiem wstrzyknięcia lub lekiem.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zmniejszona ostrość wzroku (odklejenie siatkówki, rozdarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, odklejenie nabłonka barwnikowego siatkówki)
- zwyrodnienie siatkówki
- niewyraźne widzenie (zaćma jądrowa)
- zmętnienie soczewki (zaćma podtorebkowa)
- uszkodzenie przedniej warstwy gałki ocznej (otarcie rogówki)
- obrzęk przedniej warstwy gałki ocznej (obrzęk rogówki)
- ból w miejscu wstrzyknięcia
- uczucie ciała obcego w oku
- zwiększone wytwarzanie łez
- spuchnięcie powieki
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- zaczerwienienie oka (przekrwienie gałki ocznej, przekrwienie spojówek)

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- krwawienie do przezroczystego żelu, który wypełnia przestrzeń pomiędzy siatkówką a soczewką oka (krwotok do ciała szklistego)
- zmętnienie soczewki (zaćma korowa)
- zniekształcone/niewyraźne widzenie (rozdarcie siatkówki, zmętnienia soczewki),
- uraz przedniej warstwy gałki ocznej (nadżerka rogówki, ubytek nabłonka rogówki)
- podrażnienie w miejscu iniekcji
- nietypowe odczucia w oku
- podrażnienie powieki
- zapalenie niektórych części gałki ocznej (zapalenie ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, rozbłyśki w przedniej komorze)

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- wysięk ropny w przedniej komorze oka (ropostek)

W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwawienia z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka (krwotoku spojówkowego) u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Zwiększona częstość występowania była porównywalna zarówno u pacjentów leczonych ranibizumabem, jak i u tych, którzy byli leczeni produktem Eylea.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza.

5. Jak przechowywać lek Eylea

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać.
- Przed użyciem, nieotwarty blister można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin.
- Przechowywać blister z ampułkostrzykawką w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eylea

- Substancją czynną leku jest aflibercept. Jedna ampułkostrzykawka zawiera 90 mikrolitrów, co odpowiada 3,6 mg afliberceptu. Jedna ampułkostrzykawka umożliwia podanie dawki 2 mg afliberceptu w 50 mikrolitrach.
- Pozostałe składniki to: polisorbat 20, sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH), disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH) , sodu chlorek, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Eylea i co zawiera opakowanie

Lek Eylea ma postać roztworu do wstrzykiwań (roztwór) w ampułkostrzykawce (3,6 mg/90 mikrolitrów). Roztwór jest bezbarwny lub bladożółty.

Opakowanie zawiera 1 sztukę.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-563000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Każda ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do leczenia jednego oka.

Nie otwierać jałowego blistra z ampułkostrzykawką poza czystym pomieszczeniem zabiegowym.

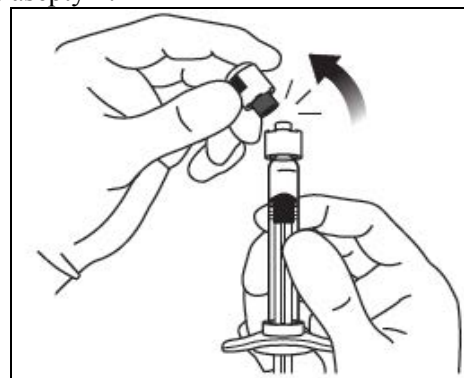
Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i/lub przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt należy usunąć.

Przed użyciem, nieotwarty blister z produktem Eylea można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin. Po otwarciu blistra należy zachować warunki aseptyczne.

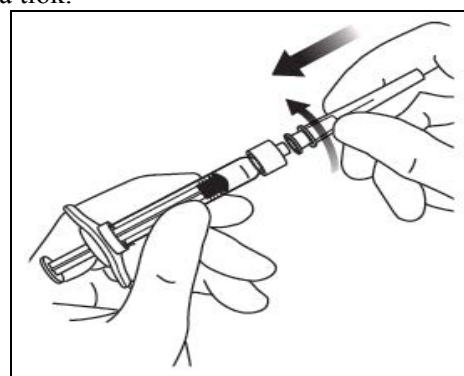
Do podawania doszklistkowego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala.

Instrukcje użycia ampułkostrzykawki:

1. Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu Eylea, należy otworzyć opakowanie i wyjąć jałowy blister. Ostrożnie otworzyć blister zapewniając jałowość jego zawartości. Przechowywać strzykawkę na jałowej tacce do chwili, gdy jest się gotowym do jej złożenia.
2. Wyjąć strzykawkę z jałowego blistra z zastosowaniem zasad aseptyki.
3. Aby zdjąć nasadkę strzykawki, trzymać strzykawkę w jednej ręce i chwycić nasadkę kciukiem i palcem wskazującym drugiej ręce. Proszę pamiętać: należy odłamać nasadkę strzykawki (nie odkręcać).

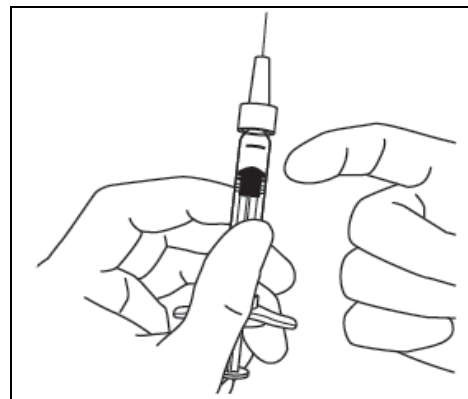


4. Aby uniknąć utraty jałowości produktu, nie wolno ciągnąć za tłok.
5. Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę do końcówki Luer-Lock strzykawki.

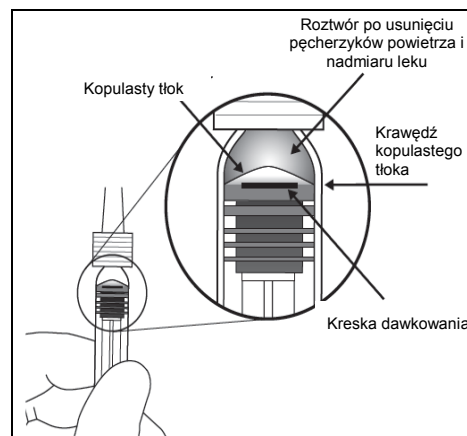
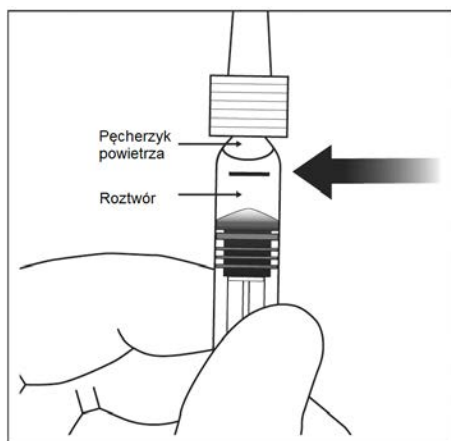


6. Usunąć plastikową osłonkę igły.

7. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.



8. Aby wyeliminować wszystkie pęcherzyki i usunąć nadmiar produktu leczniczego, powoli naciskać tłok strzykawki aż do wyrównania cylindrycznej podstawy kopulastej końcówki tłoka z czarną kreską dawkowania na strzykawce (odpowiada 50 mikrolitrom).



9. Ampułkostrzykawką jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Niezużyty pozostałość leku lub odpady należy utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce Aflibercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea
3. Jak otrzymuje się lek Eylea
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eylea
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eylea i w jakim celu się go stosuje

Lek Eylea jest roztworem wstrzykiwanym do oka stosowanym w celu leczenia choroby oczu zwanej neowaskularnym (wysiękowym) zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem (ang. *Age-related Macular Degeneration*, AMD) u dorosłych, powszechnie nazywanej wysiękową postacią AMD. Aflibercept jako substancja czynna leku Eylea blokuje aktywność grupy czynników znanych jako czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego A (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor A*, VEGF-A) oraz łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF), które w nadmiarze wywołują nieprawidłowe powstawanie nowych naczyń krwionośnych w oku. Te nowe naczynia krwionośne mogą powodować wyciek składników krwi do oka i ewentualne uszkodzenie tkanek oka odpowiedzialnych za widzenie.

Wykazano, że lek Eylea zatrzymuje wzrost nowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych w oku, z których często wycieka płyn lub które krwawią. Lek Eylea może pomóc w stabilizacji utraty widzenia związanej z wysiękową postacią AMD, a w wielu przypadkach może ją zahamować.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Eylea

Pacjent nie otrzyma leku Eylea:

- jeśli ma uczulenie na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- jeśli ma czynne zakażenie lub podejrzenie zakażenia gałki ocznej lub jej okolicy (zakażenie śródgałkowe lub okołogałkowe)
- jeśli ma ciężki stan zapalny oka (odznaczający się bólem lub zaczerwienieniem)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Eylea należy zwrócić się do lekarza:

- gdyż u niektórych pacjentów wstrzyknięcie leku Eylea może spowodować wzrost ciśnienia w gałce ocznej (śródgąłkowego) w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz powinien to monitorować po każdym wstrzyknięciu.
- jeśli pacjent ma jaskrę
- jeśli u pacjenta doszło do zakażenia wewnątrz oka lub innych powikłań, może temu towarzyszyć ból oka lub nasilone dolegliwości, nasilone zaczerwienienie oka, niewyraźne lub pogorszone

widzenie i zwiększona wrażliwość na światło. Ważne jest, aby jak najszybciej zdiagnozować i leczyć jakiegokolwiek objawy.

- lekarz sprawdzi, czy u pacjenta występują czynniki ryzyka pewnych chorób oczu (przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki), przy których lek Eylea będzie stosowany z zachowaniem ostrożności.
- jeśli u pacjenta występowały błyski światła lub męty w przeszłości i nastąpił nagły wzrost liczby mętów.

Przy ogólnym (a nie miejscowym – tylko do oka) stosowaniu inhibitorów VEGF, substancje podobne do zawartych w leku Eylea, istnieje potencjalne ryzyko tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Eylea do oka.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, przed rozpoczęciem stosowania Eylea powinien zwrócić się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Eylea u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało zbadane, ponieważ wysiękowa postać AMD jest chorobą występującą tylko u osób starszych. Produkt Eylea w wysiękowej postaci AMD nie ma zastosowania w tej grupie wiekowej.

Inne leki i Eylea

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

- Brak doświadczenia w stosowaniu leku Eylea u kobiet w ciąży. Leku Eylea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka. Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, należy omówić tę kwestię ze swoim lekarzem przed rozpoczęciem leczenia lekiem Eylea.
- Nie zaleca się stosowania leku Eylea podczas karmienia piersią, ponieważ nie wiadomo, czy przenika on do mleka kobiecego. Należy poprosić lekarza o radę przed rozpoczęciem leczenia lekiem Eylea.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po wstrzyknięciu leku Eylea mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki objawy te nie ustąpią.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Eylea

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak otrzymuje się lek Eylea

Lekarz doświadczony w podawaniu wstrzyknięć do oka wstrzyknie lek Eylea do oka w aseptycznych (czystych i sterylnych) warunkach.

Zalecana dawka to 2 mg afliberceptu (50 mikrolitrów).

Lek Eylea jest podawany w postaci iniekcji do oka (wstrzyknięcia do ciała szklistego) rozpoczynając od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące.

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia lekiem Eylea odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć w zależności od wyniku badania przeprowadzonego przez lekarza.

Wizyty u lekarza pomiędzy iniekcjami nie są konieczne jeżeli nie występują żadne problemy, chyba że lekarz zalecił inaczej.

Przed wstrzyknięciem lekarz użyje środka dezynfekującego do płukania oczu w celu odkażenia oka pacjenta, aby zapobiec infekcji. W celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu, który może wystąpić podczas wstrzyknięcia, lekarz poda również miejscowy środek znieczulający.

Pominięcie otrzymania dawki leku Eylea

Umówić nowy termin na badanie i zastrzyk.

Przerwanie leczenia lekiem Eylea

Skonsultować się z lekarzem przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniżej przedstawiono listę najpoważniejszych działań niepożądanych związanych z procedurą wstrzyknięcia.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenie lub zapalenie wnętrza gałki ocznej
- zmętnienie soczewki z powodu urazu (zaćma urazowa)
- tymczasowy wzrost ciśnienia wewnątrz gałki ocznej

Dodatkowo mogą wystąpić uogólnione reakcje alergiczne (nadwrażliwość).

Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia którychkolwiek z wymienionych powyżej poważnych działań niepożądanych.

Poniżej przedstawiono listę najczęstszych działań niepożądanych.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- przekrwienie oka spowodowane krwawieniem z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka (krwotok spojówkowy)
- ból oka

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- odwarstwienie od siatkówki substancji przypominającej żel wewnątrz oka (odłączenie ciała szklistego)
- widzenie ruchomych kropek (męty w ciele szklistym)

Poniższa lista przedstawia pozostałe działania niepożądane zgłaszane jako możliwie związane z zabiegiem wstrzyknięcia lub lekiem.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zmniejszona ostrość wzroku (odklejenie siatkówki, rozdarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, odklejenie nabłonka barwnikowego siatkówki)
- zwyrodnienie siatkówki
- niewyraźne widzenie (zaćma jądrowa)
- zmętnienie soczewki (zaćma podtorebkowa)
- uszkodzenie przedniej warstwy gałki ocznej (otarcie rogówki)
- obrzęk przedniej warstwy gałki ocznej (obrzęk rogówki)
- ból w miejscu wstrzyknięcia
- uczucie ciała obcego w oku
- zwiększone wytwarzanie łez
- spuchnięcie powieki
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- zaczerwienienie oka (przekrwienie gałki ocznej, przekrwienie spojówek)

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- krwawienie do przezroczystego żelu, który wypełnia przestrzeń pomiędzy siatkówką a soczewką oka (krwotok do ciała szklistego)
- zmętnienie soczewki (zaćma korowa)
- zniekształcone/niewyraźne widzenie (rozdarcie siatkówki, zmętnienia soczewki),
- uraz przedniej warstwy gałki ocznej (nadżerka rogówki, ubytek nabłonka rogówki)
- podrażnienie w miejscu iniekcji
- nietypowe odczucia w oku
- podrażnienie powieki
- zapalenie niektórych części gałki ocznej (zapalenie ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, rozbłyśki w przedniej komorze)

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- wysięk ropny w przedniej komorze oka (ropostek)

W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwawienia z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka (krwotoku spojówkowego) u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Zwiększona częstość występowania była porównywalna zarówno u pacjentów leczonych ranibizumabem, jak i u tych, którzy byli leczeni produktem Eylea.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza.

5. Jak przechowywać lek Eylea

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać.
- Przed użyciem, nieotwartą fiolkę można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eylea

- Substancją czynną leku jest aflibercept. Jedna fiolka zawiera 100 mikrolitrów, co odpowiada 4 mg afliberceptu. Jedna fiolka umożliwia podanie dawki 2 mg afliberceptu w 50 mikrolitrach.
- Pozostałe składniki to: polisorbat 20, sodu diwodorofosforan jednowodny (do ustalenia pH), disodu wodorofosforan siedmiowodny (do ustalenia pH), sodu chlorek, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Eylea i co zawiera opakowanie

Lek Eylea ma postać roztworu do wstrzykiwań (roztwór) w fiolce (4 mg/100 mikrolitrów). Roztwór jest bezbarwny lub bladożółty.

Opakowanie zawiera 1 sztukę.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
D-13353 Berlin
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-563000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do leczenia jednego oka.

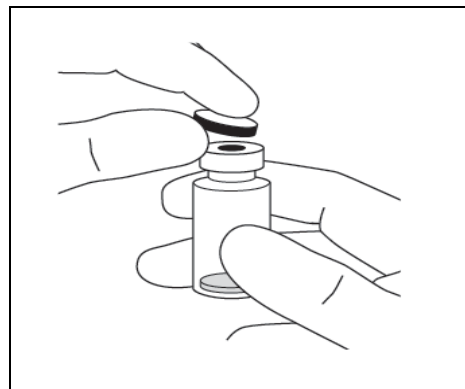
Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i/lub przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt należy usunąć.

Przed użyciem, nieotwartą fiolkę z produktem Eylea można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin. Po otwarciu fiolki należy zachować warunki aseptyczne.

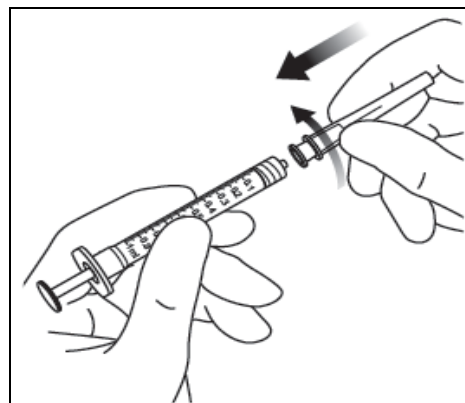
Do podawania doszkliskowego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala .

Instrukcja użycia fiolek:

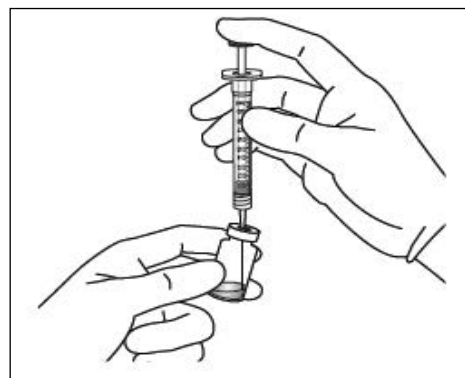
1. Zdjąć plastikowe wieczko i zdezynfekować zewnętrzną stronę gumowego korka fiolki.



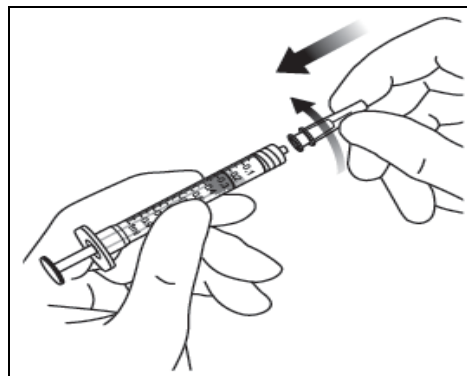
2. Dołączyć dostarczoną w pudełku igłę 18 G z 5-mikrometrowym filtrem do 1-mililitrowej jałowej strzykawki z połączeniem Luer-Lock.



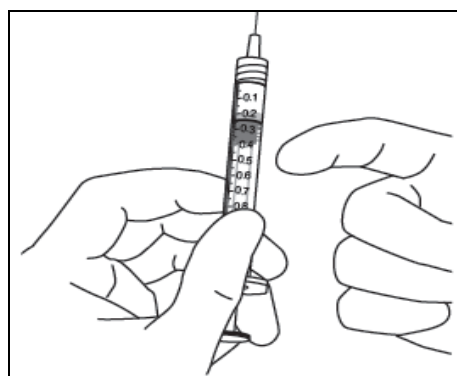
3. Wkłuć igłę z filtrem przez środkową część korka fiolki aż do jej całkowitego wsunięcia, tak aby igła dotknęła dna fiolki lub dolnej krawędzi fiolki.
4. Zachowując zasady aseptyki, pobrać całą zawartość produktu Eylea z fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, lekko przechyloną w celu ułatwienia całkowitego pobrania zawartości. Aby zapobiec wprowadzeniu powietrza należy upewnić się, że skos igły z filtrem jest zanurzony w płynie. Sukcesywnie nachylać fiolkę w trakcie pobierania płynu utrzymując skos igły z filtrem zanurzony w płynie.



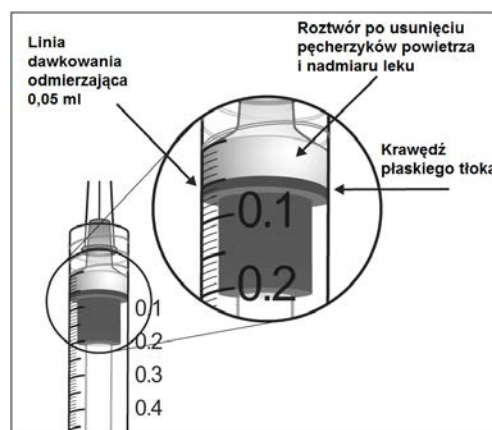
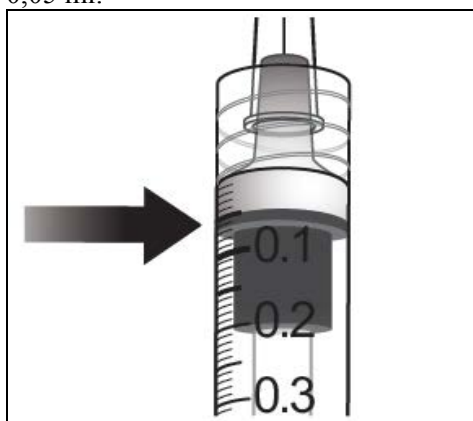
5. Podczas opróżniania fiolki należy wystarczająco odciągnąć trzon tłoka, aby zupełnie opróżnić igłę z filtrem.
6. Usunąć igłę z filtrem i wyrzucić zgodnie z przepisami.
Uwaga: do wstrzyknięcia do ciała szklanego nie stosować igły z filtrem.
7. Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę 30 G x ½ cala do końcówki Luer-Lock strzykawki.



8. Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu Eylea, usunąć plastikową osłonkę igły.
9. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.



10. Wyeliminować wszystkie pęcherzyki i usunąć nadmiar produktu leczniczego, powoli naciskając trzon strzykawki, tak aby końcówka tłoka była zrównana z linią na strzykawce oznaczającą 0,05 ml.



11. Fiolki są przeznaczone do jednorazowego użytku.

Niezużyty pozostałość leku lub odpady należy utylizować zgodnie z wymogami lokalnymi.