

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă
Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție injectabilă conține aflibercept* 114,3 mg.

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă

Fiecare flacon conține aflibercept 30,1 mg în 0,263 ml soluție. Acesta furnizează o cantitate utilizabilă pentru administrarea unei doze unice de 0,07 ml, conținând aflibercept 8 mg.

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține aflibercept 21 mg în 0,184 ml soluție. Aceasta furnizează o cantitate utilizabilă pentru administrarea unei doze unice de 0,07 ml, conținând aflibercept 8 mg.

* Aflibercept este o proteină de fuziune formată din fragmente VEGF uman (factor endotelial de creștere vasculară) din domenii ale receptorilor 1 și 2 extracelulari fuzionați cu fragmentul Fc a IgG1 uman obținută, prin tehnologie ADN recombinantă, în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) K1.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție injectabilă conține 0,3 mg de polisorbato 20 (E 432).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)
Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal, izoosmotică, pH 5,8.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Eylea este indicată la adulți pentru tratamentul:

- degenerescentei maculare legată de vârstă forma neovasculară (umedă) (DMLVn) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Eylea trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în injecțiile intravitreene.

Doze

Doza recomandată este de 8 mg aflibercept, echivalent cu 0,07 ml de soluție. Doza este aceeași pentru indicațiile DMLVn și EMD. Doza de 8 mg necesită utilizarea Eylea 114,3 mg/ml.

Pentru pacienții care încep tratamentul, Eylea se administrează cu 1 injecție pe lună pentru 3 doze consecutive. Intervalele de administrare a injecției pot fi apoi extinse până la o dată la 4 luni, în funcție de raționamentul medicului cu privire la rezultatele vizuale și/sau anatomice. Ulterior, intervalele de tratament pot fi extinse și mai mult, până la 6 luni, cum ar fi cu o schemă de tratament și extindere, menținând în același timp rezultatele vizuale și/sau anatomice stabile (vezi pct. 5.1).

Pentru pacienții care au fost tratați anterior cu Eylea 40 mg/ml sau alte medicamente anti-VEGF și care fac trecerea la Eylea 114,3 mg/ml, regimul de tratament poate diferi față de cel utilizat pentru pacienții care nu au fost tratați anterior. Intervalele de tratament trebuie să fie determinate pe baza rezultatelor vizuale și/sau anatomice (vezi secțiunea 5.1).

- La pacienții cu rezultate vizuale și anatomice stabile, intervalele de tratament anterioare pot fi menținute sau extinse după prima injecție de Eylea 114,3 mg/ml, cum ar fi cu un regim de dozare de tip tratament și extindere.
- La pacienții cu rezultate vizuale și/sau anatomice suboptimale, tratamentul cu Eylea 114,3 mg/ml poate începe cu 1 injecție pe lună timp de până la 3 doze consecutive, urmată de ajustarea intervalelor de injecție, cum ar fi cu un regim de dozare de tip tratament și extindere.

Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de tratament trebuie scurtat corespunzător, la aprecierea medicului. Cel mai scurt interval dintre 2 injecții este de 2 luni în faza de întreținere.

Eylea la doze lunare de 8 mg nu a fost studiat pentru mai mult de 3 doze consecutive.

Frecvența vizitelor de monitorizare trebuie să se bazeze pe starea pacientului și este la aprecierea medicului. Pentru evenimentele la care tratamentul trebuie întrerupt, vezi pct. 4.4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală sau hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice cu Eylea la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică. Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Eylea la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Eylea la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Eylea 114,3 mg/ml nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu există o utilizare relevantă a Eylea 114,3 mg/ml la copii și adolescenți în indicațiile DMLVn și EMD.

Mod de administrare

Eylea se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Injecțiile intravitreene trebuie efectuate de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene, conform standardelor medicale și ghidurilor în vigoare. În general, trebuie să se asigure condiții adecvate de anestezie și asepsie, inclusiv administrarea locală a unui bactericid cu spectru larg (de exemplu povidonă iodată aplicată la nivelul pielii perioculare, pleoapei și suprafeței oculare). Se recomandă dezinfecția chirurgicală a mâinilor, utilizarea mănușilor sterile, a unor câmpuri sterile și a unui specul de pleoape steril (sau echivalent).

Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitrească, evitându-se meridianul orizontal în direcția centrului globului ocular. Apoi se injectează un volum de 0,07 ml. Pentru următoarele injecții trebuie utilizată o altă zonă sclerală.

Imediat după injectarea intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare. Monitorizarea adecvată poate consta în verificarea perfuzării nervului optic sau tonometrie. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru paracenteza camerei anterioare.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (de exemplu durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Fiecare flacon sau seringă preumplută trebuie utilizat(ă) numai pentru tratamentul unui singur ochi. După injectare, eliminați orice medicament neutilizat sau material rezidual conform cerințelor locale.

Pentru manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infecție oculară sau perioculară.
- Inflamație intraoculară activă, severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții legate de injectia intravitreană

Injectiile intravitreene, inclusiv cele cu Eylea, au fost asociate cu endoftalmită, inflamație intraoculară, dezlipire de retină, ruptură de retină și cataractă traumatică (vezi pct. 4.8). Trebuie utilizate întotdeauna tehnici adecvate de injectare aseptică atunci când se administrează Eylea. Pacienții trebuie instruiți să raporteze cu promptitudine orice simptom care sugerează endoftalmită sau oricare dintre evenimentele menționate mai sus, iar acestea trebuie abordate terapeutic în mod corespunzător.

Creșterea presiunii intraoculare

S-au observat creșteri ale presiunii intraoculare în decurs de 60 de minute de la administrarea unei injecții intravitreene, inclusiv la cele cu Eylea (vezi pct. 4.8). Atât presiunea intraoculară cât și perfuzia la nivelul rădăcinii nervului optic trebuie monitorizate și tratate corespunzător. Sunt necesare precauții speciale la pacienții cu glaucom insuficient controlat prin tratament (nu se injectează Eylea dacă presiunea intraoculară este ≥ 30 mmHg).

Imunogenitate

Deoarece este o proteină folosită în scop terapeutic există potențial de imunogenitate în cazul administrării de aflibercept (vezi pct. 5.1). Pacienții ar trebui instruiți să raporteze orice semn sau simptom de inflamație intraoculară, cum ar fi durere, fotofobie sau roșeață, care ar putea fi semne clinice atribuite hipersensibilității.

Efecte sistemice

S-au raportat reacții adverse sistemice, incluzând hemoragii non-oculare și evenimente tromboembolice arteriale după administrarea intravitreană a inhibitorilor VEGF și există un risc teoretic ca acestea să fie asociate cu inhibarea VEGF (vezi pct. 4.8).

Există date limitate privind siguranța tratamentului la pacienții cu DMLVn și EMD cu antecedente de accident vascular cerebral, accidente ischemice tranzitorii sau infarct miocardic în intervalul anterior de 6 luni. Trebuie manifestată precauție în cazul în care sunt tratați acești pacienți.

Tratament bilateral

Siguranța și eficacitatea tratamentului bilateral cu Eylea 114,3 mg/ml per ochi nu au fost studiate (vezi pct. 5.1). Dacă tratamentul bilateral este efectuat în același timp, aceasta ar putea duce la o expunere sistemică crescută, ceea ce ar putea crește riscul de reacții adverse sistemice.

Utilizarea concomitentă a altor anti-VEGF

Datele disponibile referitoare la utilizarea concomitentă a Eylea cu alte medicamente anti-VEGF (sistemice sau oculare) sunt limitate.

Întreruperea tratamentului

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul:

- scăderii celei mai bune acuități vizuale corectate (BAVC) cu ≥ 30 litere comparativ cu ultima verificare a acuității vizuale
- unei dezlipiri regmatogene de retină sau cu perforații maculare în stadiul 3 sau 4
- rupturii de retină
- unei hemoragii subretiniene care a inclus centrul foveei, sau, dacă suprafața hemoragiei este $\geq 50\%$ din toată aria lezată
- planificării sau efectuării unei intervenții chirurgicale intraoculare, mai devreme de 28 de zile înainte sau după aceasta.

Ruptură la nivelul epiteliului pigmentar al retinei

Factorii de risc asociați cu apariția unei rupturi la nivelul epiteliului pigmentar al retinei după tratamentul anti-VEGF pentru DMLVn includ detașarea mare și/sau profundă a epiteliului pigmentar al retinei. Inițierea tratamentului cu aflibercept trebuie efectuată cu precauție la pacienții care prezintă acești factori de risc privind rupturile epiteliului pigmentar al retinei.

Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima injecție intravitreană cu Eylea 114,3 mg/ml (vezi pct. 4.6).

Grupe de pacienți pentru care există date limitate

Există doar o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu Eylea la pacienții diabetici cu o valoare a HbA1c peste 12% sau cu retinopatie diabetică proliferativă.

Eylea nu a fost studiat la pacienții cu infecții sistemice active sau la pacienții cu afecțiuni concomitente oculare, cum ar fi dezlipirea de retină sau gaura maculară. De asemenea, nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu Eylea la pacienții diabetici cu hipertensiune arterială necontrolată. Această lipsă a informațiilor trebuie luată în considerare de către medic atunci când tratează acești pacienți.

Informații despre excipienți

Acest medicament conține 0,021 mg de polisorbitat 20 per fiecare doză de 0,07 ml echivalent cu 0,3 mg/ml. Polisorbitații pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima injecție intravitreană cu Eylea 114,3 mg/ml.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea aflibercept la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Eylea 114,3 mg/ml nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Pe baza unor date foarte limitate la om, aflibercept poate fi excretat în laptele uman la niveluri scăzute. Aflibercept este o moleculă proteică mare și cantitatea de medicament absorbită de copil este de așteptat să fie minimă. Efectul aflibercept asupra nou-născutului/sugarului alăptat sunt necunoscute.

Ca o măsură de precauție, nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării Eylea 114,3 mg/ml.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om. Rezultatele provenite din studiile la animale, cu expunere sistemică mare, indică faptul că aflibercept poate afecta fertilitatea la masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Injecția cu Eylea are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza tulburării vizuale temporare asociate cu administrarea injecțiilor sau examinarea oculară. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să manipuleze utilaje până când funcția lor vizuală nu s-a restabilit suficient.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave au fost cataracta (8,2%), hemoragia retiniană (3,6%), creșterea presiunii intraoculare (2,8%), hemoragia vitreană (1,2%), cataracta subcapsulară (0,9%), cataracta nucleară (0,6%), dezlipirea de retină (0,6%) și ruptura de retină (0,5%).

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent, apărute la pacienții cărora li s-a administrat Eylea 114,3 mg/ml au fost cataracta (8,2%), scăderea acuității vizuale (4,4%), flocoanele intravitreene (4,0%), hemoragie conjunctivală (3,8%), dezlipire de corp vitros (3,7%), hemoragie retiniană (3,6%), creșterea presiunii intraoculare (2,8%), și durerea oculară (2,0%).

Profilul de siguranță observat în cele 3 studii clinice a fost similar la pacienții tratați cu Eylea 114,3 mg/ml (N=1 217) și Eylea 40 mg/ml (N=556) și la pacienții cu DMLVn și la cei cu EMD.

Rezumatul reacțiilor adverse – lista tabelară

Populația de siguranță a fost constituită din 1217 pacienți tratați cu Eylea 114,3 mg/ml timp de până la 96 de săptămâni în 3 studii clinice de fază II/III (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Datele privind siguranța, descrise mai jos, includ toate reacțiile adverse raportate cu o posibilitate rezonabilă de cauzalitate legată de procedura de injectare sau de medicament.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Toate reacțiile adverse asociate tratamentului, raportate la pacienții cu DMLVn sau EMD tratați cu Eylea 114,3 mg/ml în studii clinice de fază II/III

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate*
Tulburări oculare	Frecvente	Cataractă, Creșterea presiunii intraoculare, Flocoane intravitreene, Dezlipire de corp vitros, Hemoragie vitreană, Hemoragie retiniană, Scăderea acuității vizuale, Durere oculară, Hemoragie conjunctivală, Keratită punctată, Abraziune corneană
	Mai puțin frecvente	Dezlipire de retină, Ruptură de retină, Ruptura epitelului retinian pigmentar, Dezlipirea epitelului retinian pigmentar, Uveită, Irită, Iridociclită, Vitrită, Cataractă corticală, Cataractă nucleară, Cataractă subcapsulară, Eroziune corneană, Vedere încețoșată, Durere la locul de injecție, Senzație de corpi străini la nivel ocular, Hiperlacrimație, Hemoragie la locul de injecție, Hiperemie conjunctivală, Edem palpebral, Hiperemie oculară, Iritație la locul de injecție
	Rare	Edem cornean, Opacități lenticulare, Degenerare a retinei, Iritație a pleoapelor
	Cu frecvență necunoscută	Sclerită**

* Raportările de hipersensibilitate au inclus erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie.

** Din raportările post-marketing.

Următoarele reacții adverse la Eylea 40 mg/ml se consideră, de asemenea, a fi preconizate cu Eylea 114,3 mg/ml: senzație anormală în ochi, defect ale epitelului cornean, congestie a camerei anterioare, endoftalmită, cecitate, cataractă traumatică, hipopion, reacții anafilactice/anafilactoid severe.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente adverse asociate clasei de medicamente

Evenimentele arteriale tromboembolice (EAT) sunt reacții adverse potențial corelate cu inhibiția sistemică a VEGF. Există un risc teoretic de EAT, inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, în urma administrării intravitreene de inhibitori ai VEGF. A fost observată o rată scăzută a incidenței EAT în studiile clinice cu aflibercept la pacienții cu DMLVn și EMD. Referitor la toate indicațiile, nu a fost observată nicio diferență notabilă între grupurile tratate cu Eylea 114,3 mg/ml și grupurile comparator tratate cu Eylea 40 mg/ml.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu un volum crescut de soluție injectabilă poate crește presiunea intraoculară. Prin urmare, în cazul supradozajului trebuie monitorizată presiunea intraoculară și trebuie inițiat tratamentul adecvat de către medicul curant, dacă acest lucru este considerat necesar (vezi pct. 4.4 și 6.6).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente oftalmologice / Medicamente antineovascularizație
Codul ATC: S01LA05

Aflibercept este o proteină recombinantă de fuziune, formată din porțiuni ale domeniilor extracelulare ale receptorilor 1 și 2 ai VEGF uman, fuzionate cu porțiunea Fc a IgG1 umane.

Aflibercept este obținut prin tehnologie ADN recombinantă în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) K1.

Mecanism de acțiune

Factorul A endotelial de creștere vasculară (VEGF-A) și factorul placentar de creștere (PlGF) sunt membri ai familiei VEGF a factorilor angiogeni, care pot acționa ca factori puternici mitogeni, chemotactici și de permeabilitate vasculară pentru celulele endoteliale. VEGF acționează prin intermediul a doi receptori ai tirozin kinazelor, VEGFR-1 și VEGFR-2, prezenți pe suprafața celulelor endoteliale. PlGF se leagă numai de VEGFR-1, prezent de asemenea pe suprafața leucocitelor. Activarea în exces a acestor receptori de către VEGF-A poate determina apariția neovascularizației patologice și creșterea permeabilității vasculare. PlGF poate acționa independent pentru a activa VEGFR-1 și a promova astfel un răspuns inflamator în interiorul retinei și este cunoscut că crește în stări patologice, cum ar fi degenerescența maculară legată de vârstă forma neovasculară (umedă) (DMLVn), retinopatia diabetică (RD), edemul macular diabetic (EMD) și ocluzia venei retiniene (OVR).

Efecte farmacodinamice

Aflibercept acționează ca un receptor capcană, solubil, care se leagă de VEGF-A și de factorul placentar de creștere (PlGF), cu afinitate superioară receptorilor naturali ai acestora și astfel poate inhiba legarea și activarea acestor receptori înrudiți ai VEGF.

În studiile la animale, aflibercept poate împiedica neovascularizarea patologică și scurgerea vasculară într-o serie de modele diferite de boli oculare.

DMLVn

DMLVn se caracterizează prin apariția neovascularizației patologice coroidale (NVC). Scurgerea sângelui și lichidelor de la nivelul NVC poate provoca edem retinian și/sau hemoragie sub-/intraretiniană, ceea ce duce la pierderea acuității vizuale.

Efectele farmacodinamice ale aflibercept 114,3 mg/ml administrat la fiecare 12 (8Q12) și la fiecare 16 (8Q16) săptămâni sunt descrise în comparație cu aflibercept 40 mg/ml administrat la fiecare 8 săptămâni (2Q8) pentru indicația de degenerescență maculară legată de vârstă forma neovasculară (umedă) (DMLVn). Aceste efecte sunt prezentate ca modificare a dimensiunii NVC de la momentul inițial la săptămâna 12; modificarea suprafeței totale a leziunii de la momentul inițial la săptămânile 48, 60 și 96; și modificarea grosimii centrale a retinei (CRT) față de momentul inițial.

În grupul cumulativ de pacienți tratați cu 8Q12 sau 8Q16, reducerile suprafeței totale a leziunii (media LS, pe baza MMR) în săptămâna 12 au fost de -1,63 mm², comparativ cu -1,17 mm² pentru pacienții tratați cu 2Q8.

Efectele farmacodinamice au fost, în general, menținute până în săptămâna 156.

Tabelul 2: Parametru farmacodinamic (set de analiză complet) în studiul PULSAR

Rezultate de eficacitate	Săptămâna	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Modificarea suprafeței totale a leziunii față de valoarea inițială [mm²]				
Media LS ^A	12	-0,55		-0,30
Media aritmetică (AS) observată	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
Media LS (ES) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-0,55 (-1,04, -0,06)	-0,44 (-0,94, -0,06)	
Media aritmetică (AS) observată	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
Media celor mai mici pătrate (ES) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-0,24 (-0,72, 0,24)	-0,29 (-0,79, 0,20)	
Media aritmetică (AS) observată	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
Media celor mai mici pătrate (ES) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-0,25 (-0,72, 0,21)	-0,24 (-0,71, 0,22)	

^A Media LS, Î și valoarea p pe baza MMR cu măsurarea inițială drept covariabilă, grupul de tratament ca factor, variabilele de vizită și stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC categorial inițial) ca factori ficși și ca termeni pentru interacțiunea dintre măsurarea inițială și vizită și pentru interacțiunea dintre tratament și vizită.

^B Diferența absolută înseamnă grupul cu Eylea 8Q12 sau 8Q16 minus grupurile cu, respectiv, 2Q8.

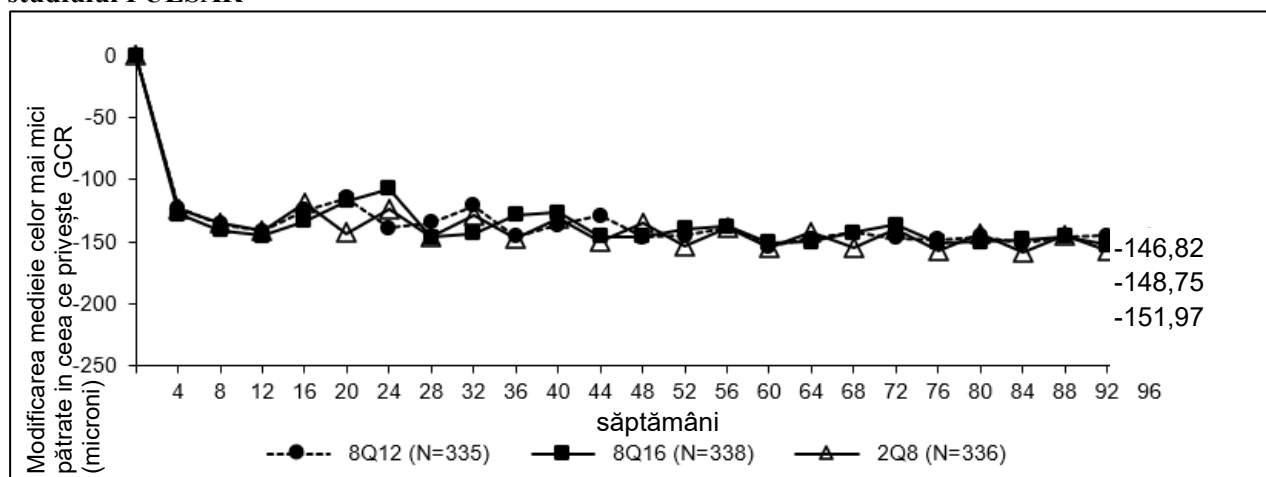
Î: Interval de încredere

LS: Cele mai mici pătrate

AS: Abatere standard

ES: Eroare standard

Figura 1: Modificarea mediei celor mai mici pătrate în ceea ce privește grosimea centrală a retinei (GCR) față de momentul inițial în săptămâna 96 (setul complet de analiză) în cadrul studiului PULSAR



EMD

Edemul macular diabetic se caracterizează prin creșterea permeabilității vasculare și deteriorarea capilarelor retiniene, care poate duce la pierderea acuității vizuale.

Efectele farmacodinamice ale aflibercept 114,3 mg/ml administrat la fiecare 12 (8Q12) și la fiecare 16 (8Q16) săptămâni sunt descrise în comparație cu aflibercept 40 mg/ml administrat la fiecare 8 săptămâni (2Q8) pentru indicația de edem macular diabetic (EMD). Aceste efecte sunt prezentate ca modificare a suprafeței de scurgere de la momentul inițial până la săptămânile 48, 60 și 96.

Efectele farmacodinamice au fost, în general, menținute până în săptămâna 156.

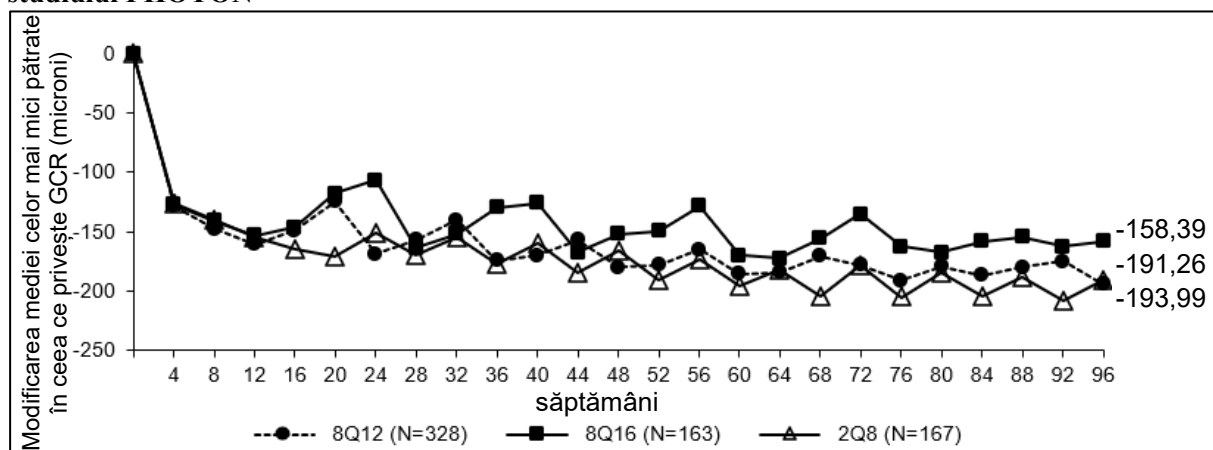
Tabelul 3: Parametru farmacodinamic (set de analiză complet) în studiul PHOTON

Rezultate de eficacitate	Săptă mâna	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Modificarea suprafeței totale^A de scurgere față de valoarea inițială [mm²]				
Media aritmetică (AS) observată	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

^A bazat pe măsurare angiofluorografică

AS: Abatere standard

Figura 2: Modificarea mediei celor mai mici pătrate în ceea ce privește grosimea centrală a retinei (GCR) față de momentul inițial în săptămâna 96 (setul complet de analiză) în cadrul studiului PHOTON



Imunogenitate

După administrarea de Eylea 114,3 mg/ml timp de până la 96 săptămâni de tratament, anticorpul împotriva Eylea 114,3 mg/ml au fost detectați la 2,5% până la 4,4% de pacienți tratați pentru DMLVn și EMD. Nu a fost observată nicio dovadă a impactului anticorpilor împotriva medicamentului asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței.

Eficacitate și siguranță clinică

DMLVn

Obiectivele studiului

Siguranța și eficacitatea Eylea 114,3 mg/ml au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, dublu mascat, controlat activ (PULSAR) la pacienții cu DMLVn netratați anterior.

Obiectivul principal a fost de a determina dacă tratamentul cu Eylea 114,3 mg/ml la intervale de 12 sau 16 săptămâni (8Q16) oferă o modificare a acuității vizuale optim corectate (AVOC) neinferioară comparativ cu Eylea 40 mg/ml o dată la 8 săptămâni la pacienții cu DMLVn.

Obiectivele secundare au fost de a determina efectul Eylea 114,3 mg/ml față de Eylea 40 mg/ml asupra măsurătorilor anatomice și altor măsurători vizuale ale răspunsului și de a evalua siguranța, imunogenitatea și farmacocinetica pentru aflibercept.

Criteriul final de evaluare principal privind eficacitatea a fost modificarea față de valoarea inițială a acuității vizuale optim corectate (AVOC) măsurată prin scorul Studiului retinopatiei diabetice cu tratament precoce (ETDRS) de citire a literelor în săptămâna 48.

Criteriile finale de evaluare secundare cheie au fost modificarea AVOC față de momentul inițial în săptămâna 60 și proporția de pacienți fără lichid intraretinian (LIR) și fără lichid subretinian (LSR) în subcâmpul central în săptămâna 16.

Alte criterii finale de evaluare secundare au fost proporția de pacienți care au obținut cel puțin 15 litere în AVOC față de momentul inițial în săptămâna 48, proporția de pacienți care au obținut un scor ETDRS de citire a literelor de cel puțin 69 (aproximativ 20/40 echivalent Snellen) în săptămâna 48 și modificarea față de momentul inițial în ceea ce privește scorul total al Chestionarului-25 privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI-VFQ-25) scorul total în săptămâna 48, printre altele.

În studiul PULSAR au fost tratați în total 1 009 pacienți. Pacienții au fost repartizați într-un raport de 1:1:1 la unul dintre cele 3 grupuri de tratament paralele:

1. Eylea 114,3 mg/ml administrat la fiecare 12 săptămâni (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administrat la fiecare 16 săptămâni (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml administrat la fiecare 8 săptămâni (2Q8)

Toți pacienții au primit 3 injecții inițiale din doza repartizată la intervale de 4 săptămâni. Conform protocolului de studiu, intervalul grupurilor 8Q12 și 8Q16 trebuia scurtat dacă erau îndeplinite ambele criterii următoare:

1. pierdere >5 litere în AVOC din săptămâna 12 și
2. creștere >25 microni a grosimii centrale a retinei (GCR) din săptămâna 12 sau o nouă hemoragie foveală sau nouă neovascularizare foveală.

În plus, din săptămâna 52, pacienții randomizați în grupurile 8Q12 și 8Q16 conform protocolului de studiu care și-au menținut sau scurtat intervalul în anul 1 erau eligibili pentru prelungirea intervalului (cu incremente de 4 săptămâni) dacă erau îndeplinite următoarele criterii:

1. pierdere <5 litere a AVOC din săptămâna 12 și
2. fără lichid în subcâmpul central pe tomografia în coerență optică (TCO) și
3. niciun nou debut de hemoragie foveală sau neovascularizare foveală.

Pentru pacienții care nu au îndeplinit criteriile de scurtare sau extindere a intervalului, s-a menținut intervalul de administrare a dozelor. Intervalul minim dintre injecții a fost de 8 săptămâni în toate grupurile.

Pacienții cu boală bilaterală erau eligibili pentru a li se administra tratament cu Eylea 40 mg/ml sau alt medicament anti-VEGF în celălalt ochi.

Caracteristicile pacienților la momentul inițial

Vârstele pacienților au variat între 50 și 96 de ani, cu o medie de 74,5 de ani.

Aproximativ 92% (309/335) și 87% (295/338) dintre pacienții randomizați în grupurile 8Q12 și, respectiv, 8Q16, aveau vârsta de 65 de ani sau mai mult și aproximativ 51% (172/335) și 51% (171/338) aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult.

Rezultate

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 48 au primit un număr median (media) de 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) și, respectiv, 7,0 (6,9) injecții.

În săptămâna 48, în grupul 8Q12, la 79,4% dintre pacienți a fost menținut intervalul Q12, în timp ce în grupul 8Q16 la 76,6% dintre pacienți a fost menținut intervalul Q16.

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 60 au primit un număr median (media) de 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) și, respectiv, 9,0 (8,8) injecții.

În săptămâna 60, intervalul de administrare a tratamentului a fost extins la 16 săptămâni la 43,1% dintre pacienții din grupul 8Q12 și intervalul de administrare a tratamentului a fost extins la 20 de săptămâni la 38,5% dintre pacienții din grupul 8Q16.

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 96 au primit un număr median (media) de 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) și, respectiv, 13,0 (12,8) injecții.

În săptămâna 96, în grupurile cumulate 8Q12 și 8Q16, 71,0% dintre pacienți au atins intervale de tratament de ≥ 16 săptămâni, 46,8% au atins intervale de tratament de ≥ 20 săptămâni și 27,8% dintre pacienți au atins intervale de tratament de 24 săptămâni, menținând în același timp rezultate vizuale și anatomice.

Tratamentul cu 8Q12 și 8Q16 s-a dovedit a fi neinferior și echivalent clinic cu tratamentul cu 2Q8 în ceea ce privește criteriul final de evaluare principal al eficacității „modificarea medie a AVOC în săptămâna 48” și criteriul final de evaluare secundar cheie al eficacității „modificarea medie a AVOC în săptămâna 60”. Efectul tratamentului cu Eylea 114,3 mg/ml în modificarea medie a AVOC a fost menținută până în săptămâna 96.

În plus, tratamentul cu Eylea (grupurile 8Q12 și 8Q16 cumulate) s-a dovedit a fi superior tratamentului cu 2Q8 în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar cheie al eficacității „proporția de pacienți fără lichid intraretinian (LIR) și fără lichid subretinian (LSR) în subcâmpul central în săptămâna 16” (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate din studiul PULSAR

Rezultate de eficacitate	Săpt ămâ na	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Modificarea AVOC față de valoarea inițială, măsurată prin scorul ETDRS de citire a literelor ^D				
Media aritmetică (AS) observată	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Media LS (ES) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-0,97 (-2,87, 0,92)	-1,14 (-2,97, 0,69)	
Valoarea p (test de neinferioritate unilateral la o marjă de 4 litere) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Media aritmetică (AS) observată	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Media LS (ES) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-0,86 (-2,57, 0,84)	-0,92 (-2,51, 0,66)	
Valoarea p (test de neinferioritate unilateral la o marjă de 4 litere) ^{A,B}		0,0002	<0,0001	
Media aritmetică (AS) observată	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Media LS (ES) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Diferența între mediile LS (Î 95%) ^{A,B}		-1,01 (-2,82, 0,80)	-1,08 (-2,87, 0,71)	
Pacienți fără LIR și fără LSR în subcâmpul central ^D				
Proporție (LOCF)	16	63,3%		51,6%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		11,7% (5,3%, 18,2%)		
Valoare p (test de superioritate unilateral) ^{B, C}		0,0002		
Proporție (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		11,7% (4,5%, 18,9%)	7,5% (0,1%, 14,8%)	
Proporție (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		0,0% (-6,6%, 6,7%)	-2,2% (-8,9%, 4,4%)	
Proporție (LOCF)	96	69,6%	63,6%	66,5%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		3,0% (-4,1%, 10,1%)	-3,0% (-10,2%, 4,2%)	
Pacienți care obțin un scor ETDRS de cel puțin 69 (aproximativ 20/40 echivalent Snellen) ^D				
Proporție (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-0,2% (-6,6%, 6,2%)	-2,2% (-8,4%, 4,0%)	
Proporție (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-1,1% (-7,5%, 5,3%)	-2,3% (-8,7%, 4,1%)	
Proporție (LOCF)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-2,7% (-9,4%, 4,0%)	-2,4% (-9,1%, 4,2%)	
Pacienții care au obținut cel puțin 15 litere în AVOC față de momentul inițial ^D				
Proporție (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-1,7% (-7,8%, 4,3%)	-0,9% (-7,0%, 5,1%)	
Proporție (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		0,1% (-6,2%, 6,3%)	-0,7% (-6,9%, 5,5%)	
Proporție (LOCF)	96	22,2%	22,8%	24,2%
Diferența de proporție ajustată		-2,4%	-2,0%	

Rezultate de eficacitate	Săpt ămâ na	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
(Î 95%) ^{B,C}		(-8,4%, 3,6%)	(-8,0%, 4,1%)	
<i>Ultimele intervale de tratament preconizate</i>				
Pacienți la interval de tratament ≥Q12^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	87,8%		n/a
Proporție		86,6%	89,0%	n/a
Pacienți la interval de tratament ≥Q16^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	71,0%		n/a
Proporție		63,6%	78,4%	n/a
Pacienți la interval de tratament ≥Q20^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	46,8%		n/a
Proporție		40,5%	53,1%	n/a
Pacienți la interval de tratament Q24^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	27,8%		n/a
Proporție		24,7%	30,8%	n/a

^A Media LS, ÎÎ și valoarea p pe baza MMR cu măsurarea inițială a acuității vizuale optim corectate (AVOC) drept covariabilă, grupul de tratament ca factor, variabilele de vizită și stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC inițială categorică) ca factori ficși și ca termeni pentru interacțiunea dintre AVOC inițială și vizită și pentru interacțiunea dintre tratament și vizită.

^B Diferența absolută înseamnă grupul cu Eylea 8Q12 sau cu 8Q16 minus grupurile cu, respectiv, 2Q8.

^C Diferența de tratament ponderată Mantel-Haenszel cu variabilele de stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC inițială categorică) și ÎÎ calculate folosind o aproximare normală.

^D Setul de analiză complet

^E Setul de analize de siguranță; pacienții considerați că au finalizat până la momentul respectiv

ÎÎ: Interval de încredere

LOCF: Ultima observație efectuată

LS: Cele mai mici pătrate

AS: Abatere standard

ES: Eroare standard

Intervalele de tratament au fost analizate într-o manieră exploratorie pre-specificată.

Figura 3: Modificarea celor mai mici pătrate în ceea ce privește acuitatea vizuală optim corectată (AVOC), așa cum a fost măsurată prin scorul ETDRS de citire a literelor, de la momentul inițial până în săptămâna 96 (setul complet de analiză) în cadrul studiului PULSAR

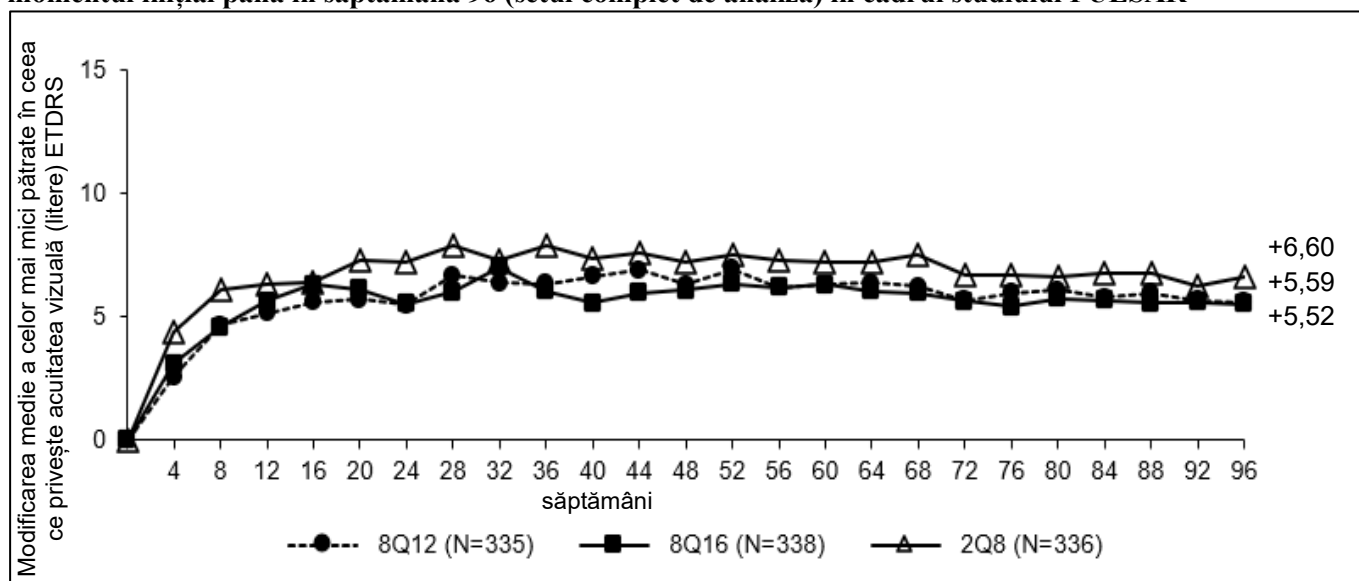
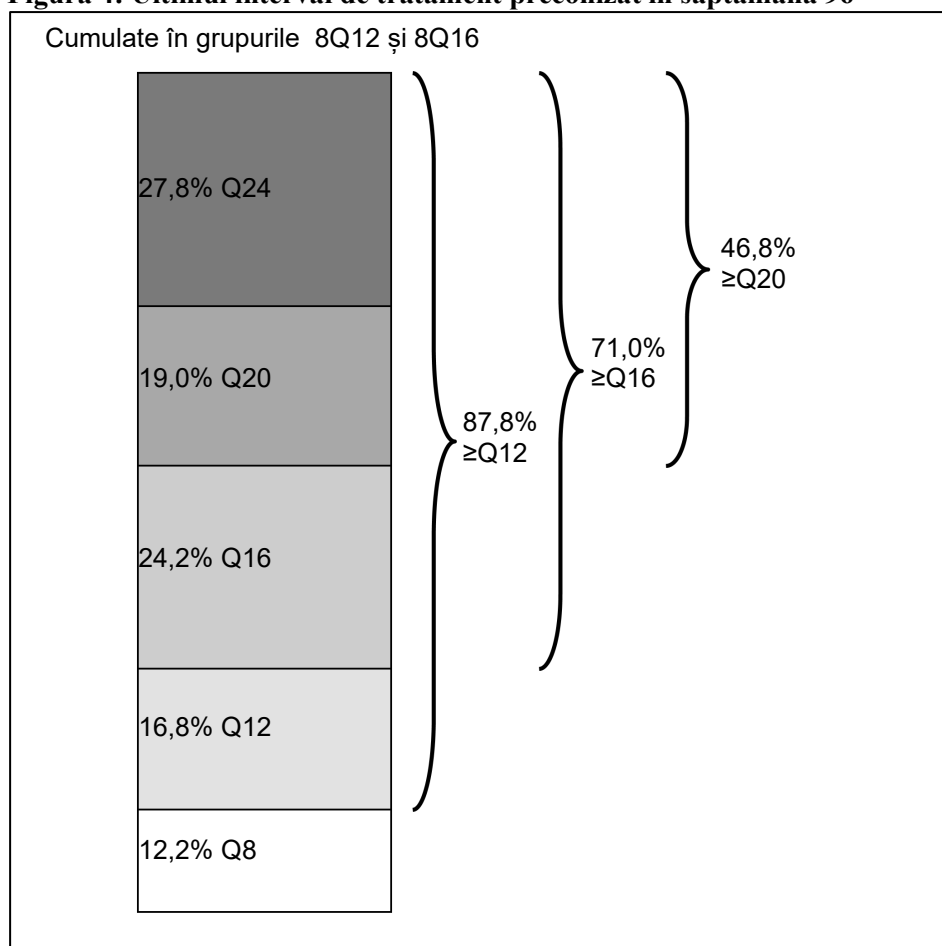


Figura 4: Ultimul interval de tratament preconizat în săptămâna 96



Aflibercept a demonstrat la toate dozele (8Q12, 8Q16, 2Q8) o creștere semnificativă față de momentul inițial în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar al eficacității reprezentat de Chestionarul-25 privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI-VFQ-25).

Nu s-au identificat diferențe semnificative clinic între grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 în ceea ce privește modificările scorului total al NEI-VFQ-25 în săptămâna 48 și săptămâna 96 față de momentul inițial.

Rezultatele eficacității în subgrupurile evaluabile pentru vârstă, sex, regiune geografică, etnie, rasă, AVOC inițială și tip de leziune au fost în concordanță cu rezultatele obținute la populația generală. Eficacitatea s-a menținut în general până în săptămâna 96.

Rezultate - Faza de extensie PULSAR

La sfârșitul fazei principale a studiului, la săptămâna 96, pacienții au putut să se înroleze în faza de extensie deschisă de 60 de săptămâni. 417 pacienți, inițial alocați la 8Q12 și 8Q16, au continuat cu Eylea 114,3 mg/ml, menținându-și ultimele intervale. 208 pacienți, inițial alocați la 2Q8 la începutul studiului, au fost trecuți la Eylea 114,3 mg/ml, începând cu intervale de 12 săptămâni. Intervalele de tratament au putut fi ajustate ulterior în funcție de judecata medicului privind rezultatele vizuale și/sau anatomice.

În rândul pacienților inițial alocați la 8Q12 și 8Q16, efectul tratamentului cu Eylea 114,3 mg/ml a fost, în general, menținut pe parcursul celor 3 ani (săptămâna 156). Schimbarea medie LS de la valoarea inițială în grupurile combinate 8Q12 și 8Q16 a AVOC a fost de +3,41 litere, iar în GCR a fost de -148,05 microni la săptămâna 156.

În rândul pacienților inițial alocați la 2Q8, efectul tratamentului cu Eylea 114,3 mg/ml a fost similar. Schimbarea medie LS de la momentul inițial a AVOC a fost de +4,58 litere, iar în GCR a fost de -145,21 microni la săptămâna 156.

Pacienții din grupurile 8Q12 și 8Q16 care au finalizat săptămâna 156 au primit un număr median (medie) de 13,0 (13,5) și respectiv 11,0 (12,2) injecții.

Pacienții care au fost trecuți la Eylea 114,3 mg/ml și au finalizat săptămâna 156 au primit un număr total median (medie) de 18,0 (17,7) injecții, dintre care 5,0 (4,9) injecții au fost administrate după trecerea la Eylea 114,3 mg/ml în cadrul celor 60 de săptămâni ale fazei de extensie a studiului.

Profilul general de siguranță în faza de extensie a fost similar cu cel observat în faza principală.

Tabelul 5: Rezultate de eficacitate din faza de extensie PULSAR la săptămâna 156

Rezultate de eficacitate	8Q12 a continuat cu Eylea 114,3 mg/ml (N = 185)	8Q16 a continuat cu Eylea 114,3 mg/ml (N = 190)	2Q8 a trecut la Eylea 114,3 mg/ml (N = 208)
Modificare AVOC față de valoarea inițială (media LS)	+3,57 litere	+3,23 litere	+4,58 litere
Modificarea GCR față de valoarea inițială (media LS)	-148,42 microni	-147,54 microni	-145,21 microni
Ultimul interval de tratament intenționat ^A			
≥12 săptămâni	76,2%	78,4%	78,5%
≥16 săptămâni	53,5%	62,1%	42,5%
≥20 săptămâni	37,8%	42,6%	16,1%
24 săptămâni	23,8%	24,2%	NA ^B

^A pe baza pacienților care au finalizat săptămâna 156

^B NA pentru pacienții inițial randomizați la 2Q8, datorită designului studiului/duratei studiului.

EMD

Obiectivele studiului

Siguranța și eficacitatea Eylea 114,3 mg/ml au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, dublu mascat, controlat activ (PHOTON) la pacienții cu EMD.

Obiectivul principal a fost de a determina dacă tratamentul cu Eylea 114,3 mg/ml la intervale de 12 (8Q12) sau 16 săptămâni (8Q16) oferă o modificare neinferioară a AVOC comparativ cu Eylea 40 mg/ml o dată la 8 săptămâni.

Obiectivele secundare au fost de a determina efectul Eylea 114,3 mg/ml față de Eylea 40 mg/ml asupra măsurătorilor anatomice și a altor măsurători vizuale ale răspunsului și de a evalua siguranța, imunogenitatea și farmacocinetica pentru aflibercept.

Criteriul final de evaluare principal privind eficacitatea a fost modificarea față de valoarea inițială a AVOC măsurată prin scorul Studiului retinopatiei diabetice cu tratament precoce (ETDRS) de citire a literelor în săptămâna 48.

Un criteriu final de evaluare secundar cheie a fost modificarea AVOC față de valoarea inițială în săptămâna 60.

Alte criterii finale de evaluare secundare au fost proporția de pacienți care au obținut cel puțin 15 litere în AVOC față de momentul inițial în săptămâna 48, proporția de pacienți care au obținut un scor ETDRS de citire a literelor de cel puțin 69 (aproximativ 20/40 echivalent Snellen) în săptămâna 48 și modificarea față de momentul inițial în ceea ce privește scorul total al Chestionarului-25 privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI-VFQ-25) scorul total în săptămâna 48, printre altele.

În studiul PHOTON au fost tratați în total 658 de pacienți. Pacienții au fost repartizați într-un raport de 2:1:1 la unul dintre cele 3 grupuri de tratament paralele:

1. Eylea 114,3 mg/ml administrat la fiecare 12 săptămâni (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administrat la fiecare 16 săptămâni (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml administrat la fiecare 8 săptămâni (2Q8)

Pacienții care au trecut de la tratamentul cu alte medicamente anti-VEGF la Eylea 114,3 mg/ml au primit ultima injecție a tratamentului anterior cu cel puțin 12 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Eylea 114,3 mg/ml.

Toți pacienții din grupurile 8Q12 și 8Q16 au primit inițial 3 injecții și toți pacienții din grupul 2Q8 au primit inițial 5 injecții la intervale de 4 săptămâni. Conform protocolului de studiu, intervalul din grupurile 8Q12 și 8Q16 trebuia scurtat dacă erau îndeplinite ambele criterii următoare:

1. Pierdere >10 litere în AVOC din săptămâna 12 în asocieră cu EMD persistentă sau agravată și
2. Creștere de >50 microni a GCR din săptămâna 12.

În plus, din săptămâna 52, pacienții randomizați în grupurile 8Q12 și 8Q16 conform protocolului de studiu care și-au menținut sau scurtat intervalul în anul 1 erau eligibili pentru prelungirea intervalului (cu incremente de 4 săptămâni) dacă erau îndeplinite următoarele criterii:

1. Pierdere <5 litere în AVOC din săptămâna 12 și
2. GCR <300 microni pe TCO-DS (sau <320 microni dacă se măsoară inclusiv RPE).

Pentru pacienții care nu au îndeplinit criteriile de scurtare sau extindere a intervalului, s-a menținut intervalul de administrare a dozelor. Intervalul minim dintre injecții a fost de 8 săptămâni în toate grupurile.

Pacienții cu boală bilaterală erau eligibili pentru a li se administra tratament cu Eylea 40 mg/ml în celălalt ochi.

Caracteristicile pacienților la momentul inițial

Vârstele pacienților au variat între 24 și 90 de ani, cu o medie de 62,3 de ani.

Aproximativ 44% (143/328) și 44% (71/163) dintre pacienții randomizați în grupurile 8Q12 și, respectiv, 8Q16, aveau vârsta de 65 de ani sau mai mult și aproximativ 11% (36/328) și 14% (14/163) aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult.

Proporția de pacienți care au fost tratați anterior pentru EMD a fost echilibrată între grupurile de tratament (43,6% în grupul 8Q12, 43,6% în grupul 8Q16, 44,3% în grupul 2Q8).

Rezultate

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 48 au primit un număr median (media) de 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) și, respectiv, 8,0 (7,9) injecții.

În săptămâna 48, în grupul 8Q12, la 91,0% dintre pacienți a fost menținut intervalul Q12, în timp ce în grupul 8Q16 la 89,1% dintre pacienți a fost menținut intervalul Q16.

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 60 au primit un număr median (media) de 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) și, respectiv, 10,0 (9,8) injecții. În săptămâna 60, intervalul de administrare a tratamentului a fost extins la 16 săptămâni la 42,6% dintre pacienții din grupul 8Q12 și

intervalul de administrare a tratamentului a fost extins la 20 de săptămâni la 34,2% dintre pacienții din grupul 8Q16.

Pacienții din grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 care au finalizat săptămâna 96 au primit un număr median (media) de 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) și respectiv, 14,0 (13,8) injecții.

În săptămâna 96, în grupurile cumulate 8Q12 și 8Q16, 72,4% dintre pacienți au atins intervale de tratament de ≥ 16 săptămâni, 44,3% au atins intervale de tratament de ≥ 20 săptămâni și 26,8% dintre pacienți au atins intervale de tratament de 24 săptămâni, menținând în același timp rezultate vizuale și anatomice.

Tratamentul cu Eylea (ambele grupuri, adică cu 8Q12 și cu 8Q16) s-a dovedit a fi neinferior și echivalent clinic cu tratamentul cu 2Q8 în ceea ce privește criteriul final de evaluare principal al eficacității „modificarea medie a AVOC în săptămâna 48” și criteriul final de evaluare secundar cheie al eficacității „modificarea medie a AVOC în săptămâna 60”. Efectul tratamentului cu Eylea 114,3 mg/ml în modificarea medie a AVOC a fost menținută până în săptămâna 96.

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate din studiul PHOTON

Rezultate de eficacitate		Săpt ămân a	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Modificarea AVOC față de valoarea inițială, măsurată prin scorul ETDRS de citire a literelor ^D					
Media aritmetică (AS) observată	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)	
Media LS (ES) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)	
Diferența între media LS (ÎÎ 95%) ^{A,B}		-0,57 (-2,26, 1,13)	-1,44 (-3,27, 0,39)		
Valoarea p (test de neinferioritate unilateral la o marjă de 4 litere) ^{A,B}		<0,0001	0,0031		
Media aritmetică (AS) observată	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)	
Media LS (ES) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)	
Diferența între media LS (ÎÎ 95%) ^{A,B}		-0,88 (-2,67, 0,91)	-1,76 (-3,71, 0,19)		
Valoarea p (test de neinferioritate unilateral la o marjă de 4 litere) ^{A,B}		0,0003	0,0122		
Media aritmetică (AS) observată	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)	
Media LS (ES) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)	
Diferența între media LS (ÎÎ 95%) ^{A,B}		0,45 (-1,55, 2,45)	-1,11 (-3,27, 1,05)		
Pacienți care obțin un scor ETDRS de cel puțin 69 (aproximativ 20/40 echivalent Snellen) ^D					
Proporție (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%	
Diferența de proporție ajustată (ÎÎ 95%) ^{B,C}		2,45% (-6,47%, 11,36%)	-0,67% (-11,16%, 9,82%)		
Proporție (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%	
Diferența de proporție ajustată (ÎÎ 95%) ^{B,C}		4,34% (-4,72%, 13,40%)	1,63% (-8,91%, 12,17%)		
Proporție (LOCF)	96	66,9%	61,3%	63,0%	
Diferența de proporție ajustată (ÎÎ 95%) ^{B,C}		4,01% (-4,99%, 13,01%)	-1,51% (-11,91%, 8,89%)		

Rezultate de eficacitate	Săpt ămân a	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Pacienții care au obținut cel puțin 15 litere în AVOC față de momentul inițial ^D				
Proporție (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-4,64% (-12,30%, 3,02%)	-7,14% (-15,45%, 1,17%)	
Proporție (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-5,01% (-13,04%, 3,02%)	-10,78% (-19,27%, -2,29%)	
Proporție (LOCF)	96	24,5%	19,6%	26,1%
Diferența de proporție ajustată (Î 95%) ^{B,C}		-1,88% (-10,03%, 6,28%)	-7,07% (-15,94%, 1,80%)	
Ultimele intervale de tratament preconizate				
Pacienți la interval de tratament ≥Q12 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	92,9%		n/a
Proporție		91,8%	95,0%	n/a
Pacienți la interval de tratament ≥Q16 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	72,4%		n/a
Proporție		64,1%	87,8%	n/a
Pacienți la interval de tratament ≥Q20 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	44,3%		n/a
Proporție		43,0%	46,8%	n/a
Pacienți la interval de tratament Q24 ^E				
Proporție (cumulată din grupurile 8Q12 și 8Q16)	96	26,8%		n/a
Proportie		23,8%	32,4%	n/a

^A Media LS, Î și valoarea p pe baza MMR cu măsurarea inițială a acuității vizuale optim corectate (AVOC) drept covariabilă, grupul de tratament ca factor, variabilele de vizită și stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC inițială categorică) ca factori ficși și ca termeni pentru interacțiunea dintre AVOC inițială și vizită și pentru interacțiunea dintre tratament și vizită.

^B Diferența absolută înseamnă grupul cu Eylea 8Q12 sau cu 8Q16 minus grupurile cu, respectiv, 2Q8.

^C Diferența de tratament ponderată Mantel-Haenszel cu variabilele de stratificare utilizate pentru randomizare (regiune geografică, AVOC categorică inițială) și Î calculate folosind o aproximare normală.

^D Setul de analiză complet

^E Setul de analize de siguranță; pacienții considerați că au finalizat până la momentul respectiv

Î: Interval de încredere

LOCF: Ultima observație efectuată

LS: Cele mai mici pătrate

AS: Abatere standard

ES: Eroare standard

Intervalele de tratament au fost analizate într-o manieră exploratorie pre-specificată.

Figura 5: Modificarea celor mai mici pătrate în ceea ce privește acuitatea vizuală optim corectată (AVOC), așa cum a fost măsurată prin scorul ETDRS de citire a literelor, de la momentul inițial până în săptămâna 96 (setul complet de analiză) în cadrul studiului PHOTON

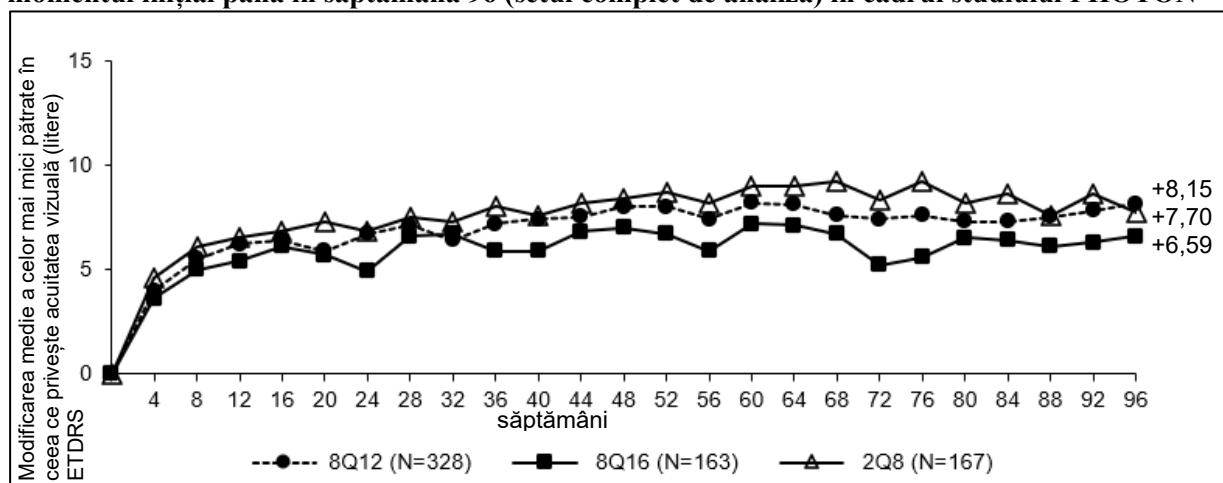
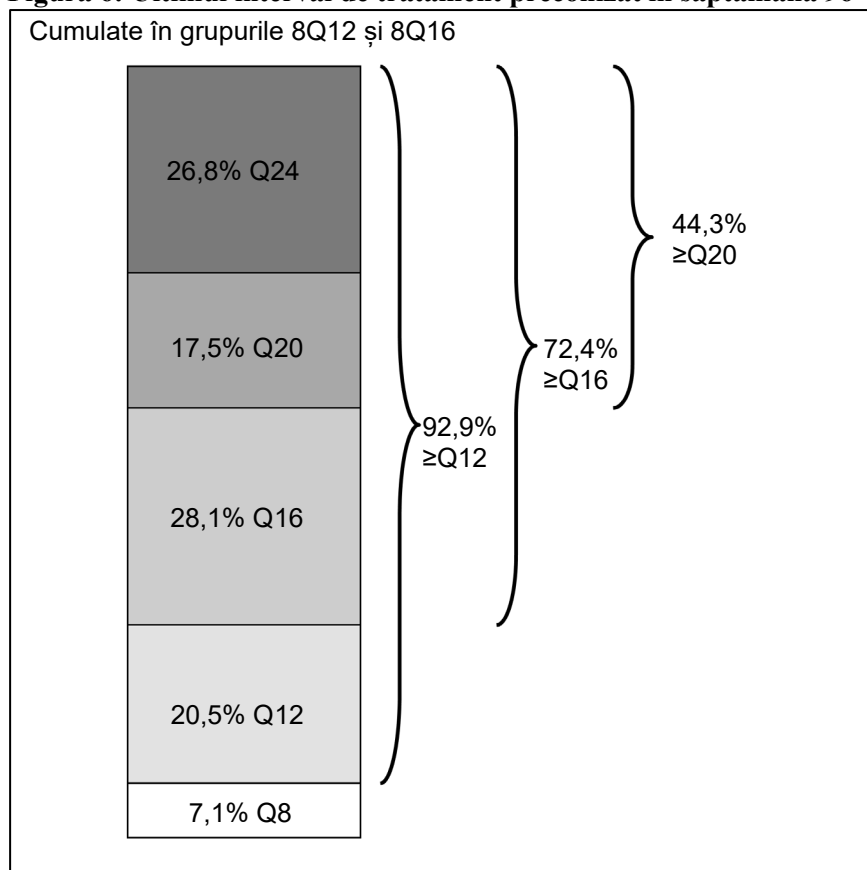


Figura 6: Ultimul interval de tratament preconizat în săptămâna 96



Eylea a demonstrat la toate dozele (8Q12, 8Q16, 2Q8) o creștere semnificativă față de momentul inițial în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar al eficacității reprezentat de Chestionarul-25 privind funcția vizuală, al Institutului Național pentru Afecțiuni Oculare (NEI-VFQ-25). Nu s-au identificat diferențe semnificative clinic între grupurile 8Q12, 8Q16 și 2Q8 în ceea ce privește modificările scorului total al NEI-VFQ-25 în săptămâna 48 și 96 față de momentul inițial.

Rezultatele eficacității în subgrupurile evaluabile pentru vârstă, sex, regiune geografică, etnie, rasă, AVOC inițială și GCR inițială și tratamentul anterior pentru EMD au fost în concordanță cu rezultatele obținute la populația generală.

Eficacitatea s-a menținut în general până în săptămâna 96.

Efectele tratamentului în subgrupul de pacienți tratați anterior au fost similare cu cele observate la pacienții care nu au fost tratați anterior.

Rezultate - Faza de extensie PHOTON

La sfârșitul fazei principale a studiului, la săptămâna 96, pacienții au putut să se înroleze în faza de extensie deschisă de 60 de săptămâni. 195 pacienți, inițial alocați la 8Q12 și 8Q16, au continuat cu Eylea 114,3 mg/ml, menținându-și ultimele intervale. 70 pacienți, inițial alocați la 2Q8 la începutul studiului, au fost trecuți la Eylea 114,3 mg/ml, începând cu intervale de 12 săptămâni. Intervalele de tratament au putut fi ajustate ulterior în funcție de judecata medicului privind rezultatele vizuale și/sau anatomice.

În rândul pacienților inițial alocați la 8Q12 și 8Q16, efectul tratamentului cu Eylea 114,3 mg/ml a fost, în general, menținut pe parcursul celor 3 ani (săptămâna 156). Schimbarea medie LS de la valoarea inițială în grupurile combinate 8Q12 și 8Q16 a AVOC a fost de +7,2 litere, iar în GCR a fost de -192,4 microni la săptămâna 156.

În rândul pacienților inițial alocați la 2Q8, efectul tratamentului cu Eylea 114,3 mg/ml a fost similar. Schimbarea medie LS de la valoarea inițială a AVOC a fost de +6,5 litere, iar în GCR a fost de -197,4 microni la săptămâna 156.

Pacienții din grupurile 8Q12 și 8Q16 care au finalizat săptămâna 156 au primit un număr median (medie) de 13,0 (13,2) și respectiv 11,0 (11,4) injecții.

Pacienții care au fost trecuți la Eylea 114,3 mg/ml și au finalizat săptămâna 156 au primit un număr total median (medie) de 19,0 (18,6) injecții, dintre care 5,0 (4,8) injecții au fost administrate după trecerea la Eylea 114,3 mg/ml în cadrul celor 60 de săptămâni ale fazei de extensie a studiului.

Profilul general de siguranță în faza de extensie a fost similar cu cel observat în faza principală.

Tabelul 7: Rezultate de eficacitate din faza de extensie PHOTON la săptămâna 156

Rezultate de eficacitate	8Q12 a continuat cu Eylea 114,3 mg/ml (N = 103)	8Q16 a continuat cu Eylea 114,3 mg/ml (N = 49)	2Q8 a trecut la Eylea 114,3 mg/ml (N = 70)
Modificare AVOC față de valoarea inițială (media LS)	+6,8 litere	+8,1 litere	+6,5 litere
Modificarea GCR față de valoarea inițială (media LS)	-190,3 microni	-198,1 microni	-197,4 microni
Ultimul interval de tratament intenționat ^A			
≥12 săptămâni	85,4%	91,8%	82,8%
≥16 săptămâni	62,1%	81,6%	50,0%
≥20 săptămâni	40,8%	63,3%	19,0%
24 săptămâni	20,4%	42,9%	NA ^B

^A pe baza pacienților care au finalizat săptămâna 156

^B NA pentru pacienții inițial randomizați la 2Q8, datorită designului studiului/duratei studiului.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente (EMA) a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu aflibercept la toate subgrupele de copii și adolescenți în DMLVn și EMD (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție/distribuție

După administrarea intravitreană, aflibercept este absorbit lent de la nivelul ochiului în circulația sistemică și se observă predominant în circulația sistemică sub forma unui complex inactiv, stabil cu VEGF; cu toate acestea, numai „aflibercept liber” se poate lega de VEGF endogen.

După administrarea intravitreană unilaterală de aflibercept 8 mg, valoarea medie a C_{max} (DS) pentru aflibercept liber în plasmă a fost de 0,25 (0,21) mg/l, iar timpul median până la concentrația maximă a fost de 1 zi, pe baza analizei farmacocinetice populaționale la populația cu DMLVn și EMD grupate. Acumularea de aflibercept liber în plasmă după 3 doze lunare inițiale a fost minimă. Ulterior, nu a mai fost observată nicio acumulare. Aceste date sunt susținute de analizele farmacocinetice populaționale.

Eliminare

Aflibercept este un medicament pe bază de proteine și nu au fost efectuate studii de metabolizare.

Se preconizează ca aflibercept să fie supus eliminării atât prin dispunerea mediată de țintă prin legarea la VEGF endogen liber, cât și prin metabolizare prin proteoliză. Timpul median până la atingerea ultimei concentrații cuantificabile de aflibercept liber în plasmă pentru 8 mg administrate intravitrean a fost de 3 săptămâni.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii speciale cu Eylea 114,3 mg/ml la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Expunerile sistemice la aflibercept la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă au fost similare celor cu funcție renală normală. Datele limitate disponibile în insuficiența hepatică ușoară nu au indicat o influență asupra expunerilor sistemice la aflibercept, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală.

5.3 Date preclinice de siguranță

La maimuțele cărora li s-a administrat aflibercept intravitrean, au fost observate eroziuni și ulceratii ale epitelului respirator al cornetelor nazale la expuneri sistemice mai mari față de expunerea maximă la om. Expunerea sistemică pentru aflibercept liber a fost de aproximativ 26 și de 33 de ori mai mare, pe baza C_{max} și ASC, comparativ cu valorile de la pacienții adulți după administrarea intravitreană a unei doze de 8 mg. La o valoare a concentrației la care nu se observă nicio reacție adversă (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) de 0,5 mg/ochi la maimuțe, expunerea sistemică a fost de 3,2 și de 3,8 de ori mai mare, pe baza C_{max} și a ASC, comparativ cu valorile de la pacienții adulți.

Nu s-au efectuat studii privind potențialul mutagen sau carcinogen al aflibercept.

În cadrul studiilor privind dezvoltarea embriofetală la femele gestante de iepure, s-a demonstrat un efect al aflibercept asupra dezvoltării intrauterine în cazul administrării intravenoase (3 - 60 mg/kg) și subcutanate (0,1 mg/kg – 1 mg/kg). Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) materne a apărut la o doză de 3 mg/kg și, respectiv, de 1 mg/kg. Nu a fost identificat NOAEL legat de dezvoltare. La doza de 0,1 mg/kg, expunerea sistemică pentru aflibercept liber au fost de aproximativ 1,0 și 1,0 ori mai mari, pe baza C_{max} și ASC cumulative, comparativ cu valorile de la pacienții adulți, după administrarea intravitreană a unei doze de 8 mg.

Efectele asupra fertilității masculine și feminine au fost evaluate în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni, efectuat la maimuțe la care s-a administrat intravenos aflibercept în doze cuprinse între 3 și 30 mg/kg. La toate dozele s-au observat menstruații absente sau neregulate asociate cu modificări ale concentrațiilor hormonilor sexuali la femele și modificări ale morfologiei și motilității spermatozoizilor. Pe baza C_{max} și ASC pentru aflibercept liber observate la administrarea de doze intravenoase de 3 mg/kg, expunerile sistemice au fost de aproximativ 377 și, respectiv, de 104 ori mai mari comparativ cu valorile de la pacienții adulți, după administrarea intravitreană a unei doze de 8 mg. Toate modificările au fost reversibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
Clorhidrat de arginină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Histidină
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C timp de cel mult 24 ore.

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în blisterul ei și în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Înainte de utilizare, blisterul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, sub 25°C timp de cel mult 24 ore.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă

Flacon (sticlă de tip I) cu un dop din cauciuc gri (clorobutil), etanșat cu o capsă de aluminiu cu capac fără filet alb, și un ac cu filtru de 18 G și 5 microni.

Fiecare flacon conține 0,263 ml soluție.

Mărimea ambalajului este de 1 flacon și 1 ac cu filtru.

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringă preumplută (sticlă de tip I) prevăzută cu piston cu dop de culoare gri (cauciuc elastomeric), un adaptor de culoare albă de tip Luer-lock cu un capac fără filet al vârfului de culoare gri (cauciuc elastomeric), și un sistem de dozare de tip OcuClick de culoare albastră (plastic PC/ABS).

Fiecare seringă preumplută conține 0,184 ml soluție.

Mărimea ambalajului este de 1 seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă

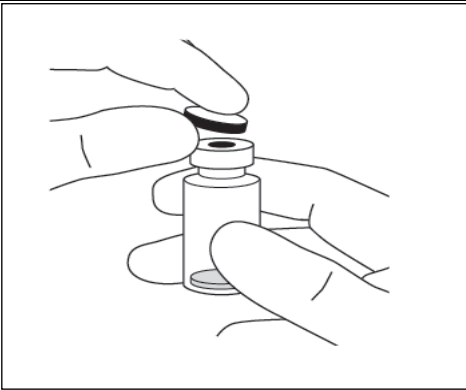
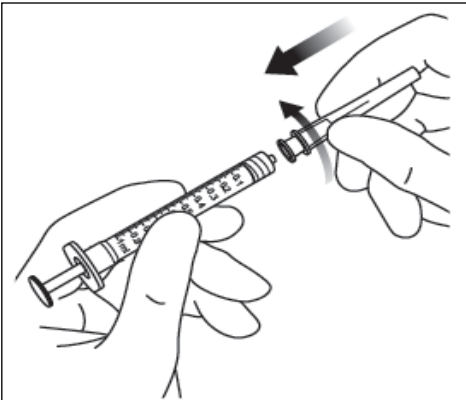
Flaconul este pentru utilizare unică, într-un singur ochi. Extragerea dozelor multiple dintr-un singur flacon poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție.

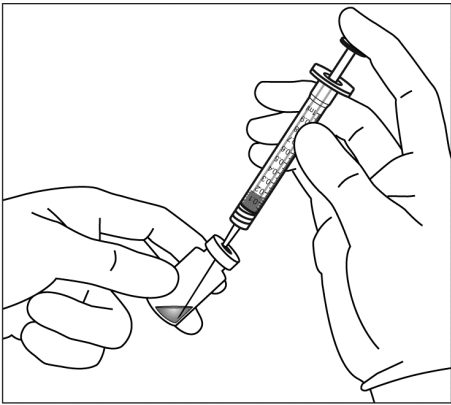
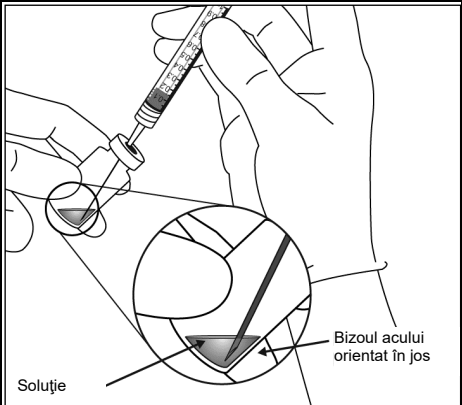
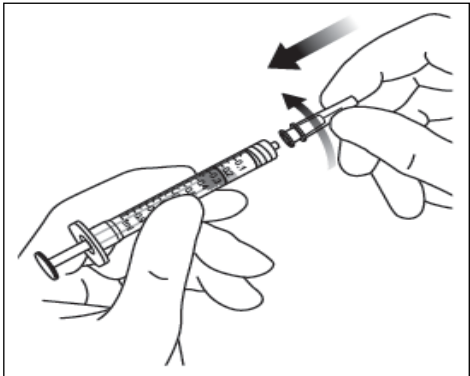
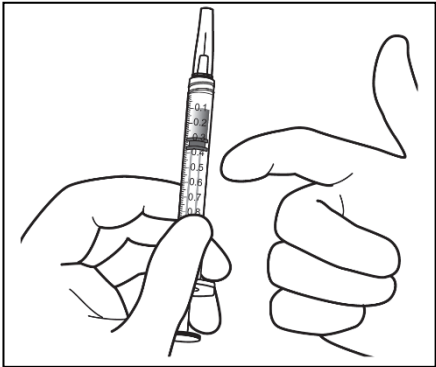
A nu se utiliza dacă ambalajul sau componentele sale sunt expirate, deteriorate sau au fost modificate. Verificați eticheta de pe flacon pentru a vă asigura că aveți concentrația de Eylea pe care intenționați să o utilizați. Doza de 8 mg necesită utilizarea flaconului Eylea 114,3 mg/ml.

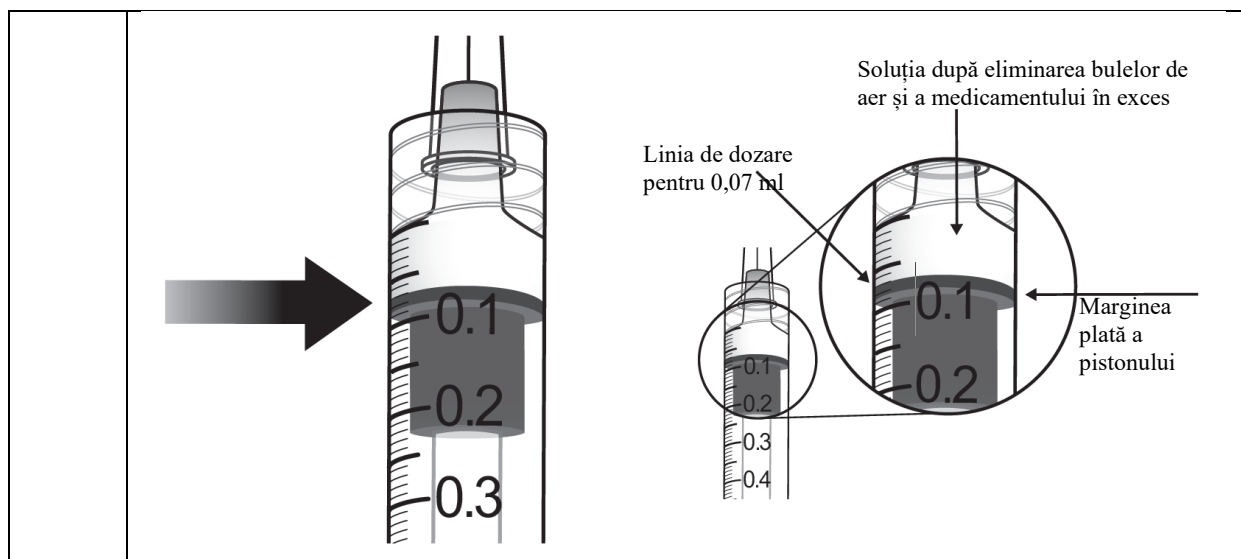
Ac cu filtru de 18 G și 5 microni:

- Acul cu filtru cu vârf bont Blunt (Fill) nu este destinat injectării în piele.
- Nu utilizați autoclavul pentru acul cu filtru cu vârf bont Blunt (Fill).
- Acul cu filtru este apirogen. Nu îl utilizați dacă ambalajul individual este deteriorat.
- Aruncați acul cu filtru cu vârf bont Blunt (Fill) utilizat în recipiente aprobate pentru colectarea obiectelor ascuțite.
- Atenție: Reutilizarea acului cu filtru poate duce la infectare sau alte afecțiuni/răni.

Injectia intravitreană trebuie efectuată cu un ac pentru injectare de 30 G × ½ inch (nu este inclus). Utilizarea unui ac de dimensiuni mai mici (calibrul mai mare) decât acul pentru injectare recomandat de 30 G × ½ inch poate duce la creșterea forței de injectare.

1.	Înainte de administrare, inspectați vizual soluția injectabilă. Nu utilizați flaconul dacă are particule vizibile, este tulbure sau prezintă decolorări.	
2.	Se scoate capacul fără filet din plastic și se dezinfectează partea externă a dopului din cauciuc al flaconului.	
3.	Utilizați tehnica aseptică pentru a efectua pașii 3-10. Se atașează acul cu filtru furnizat în cutie, la seringă sterilă de 1 ml, cu adaptor Luer-lock.	
4.	Se împinge acul cu filtru în centrul dopului flaconului până când acul este complet inserat în flacon și vârful atinge capătul inferior sau partea de jos a flaconului.	
5.	Extrageți tot conținutul flaconului Eylea în seringă, menținând flaconul în poziție verticală și înclinându-l ușor pentru a facilita extragerea completă. Pentru a împiedica introducerea de aer, asigurați-vă că suprafața oblică a acului cu filtru este scufundată în lichid. Continuați să înclinați flaconul pe parcursul extragerii menținând suprafața oblică a acului cu filtru scufundată în lichid.	

		
6.	Când se golește flaconul, se asigură că tija pistonului este retrasă suficient pentru a permite golirea completă a acului cu filtru. După injectare, orice medicament neutilizat trebuie aruncat.	
7.	Se scoate acul cu filtru și se elimină în mod adecvat. Observație: Acul cu filtru nu trebuie utilizat pentru injecția intravitreană.	
8.	Înșurubați ferm acul de injecție 30 G × ½ inch la vârful seringii cu adaptor Luer-lock.	
9.	Ținând seringă cu acul orientat în sus, se controlează dacă seringă prezintă bule de aer. Dacă există bule de aer, se lovește ușor seringă cu degetele până când bulele se ridică la suprafață.	
10.	Pentru a elimina toate bulele și cantitatea de medicament în exces, eliberați lent pistonul, astfel încât marginea plată a pistonului să se alinieze cu linia care marchează 0,07 ml pe seringă.	



Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringa preumplută cu sistem de dozare de tip OcuClick este numai pentru o singură utilizare pentru un singur ochi. Extragerea mai multor doze dintr-o singură seringă preumplută cu sistem de dozare de tip OcuClick poate crește riscul de contaminare și infecție ulterioară.

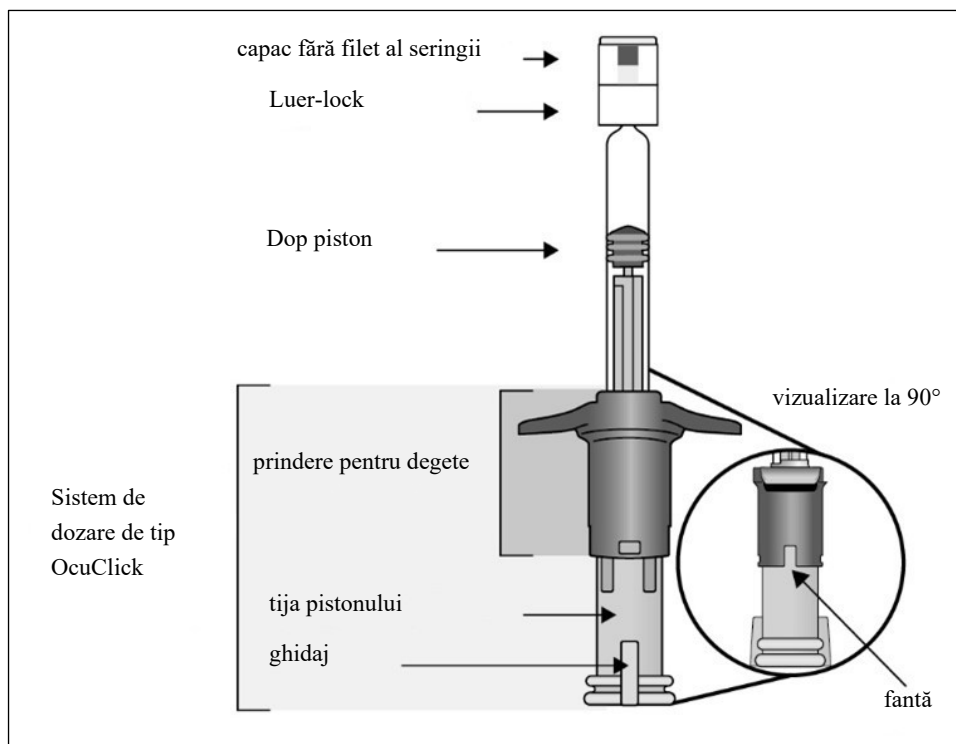
A nu se utiliza dacă ambalajul sau componentele sale sunt expirate, deteriorate sau prezintă semne de falsificare.

Verificați eticheta de pe seringă preumplută cu sistem de dozare de tip OcuClick pentru a vă asigura că aveți concentrația de Eylea pe care intenționați să o utilizați. Doza de 8 mg necesită utilizarea seringii preumplute de Eylea 114,3 mg/ml.

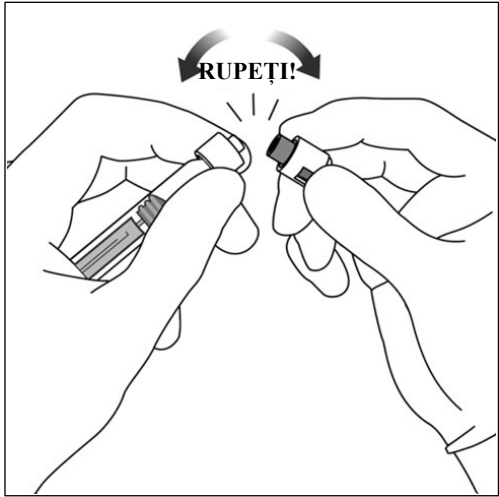
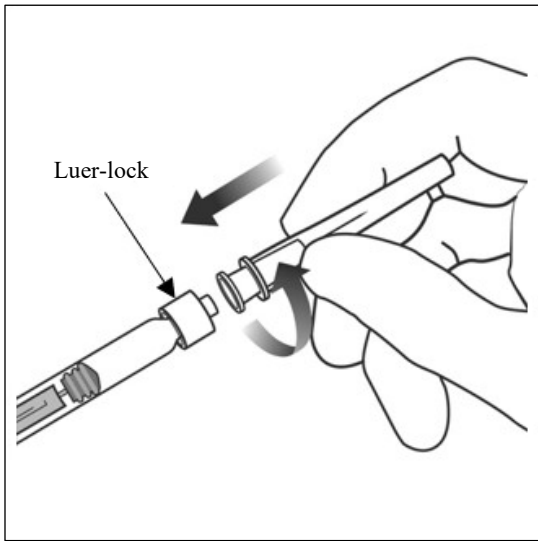
Injectia intravitreană trebuie efectuată cu un ac pentru injecție de calibrul 30 G × ½ inch (nu este inclus).

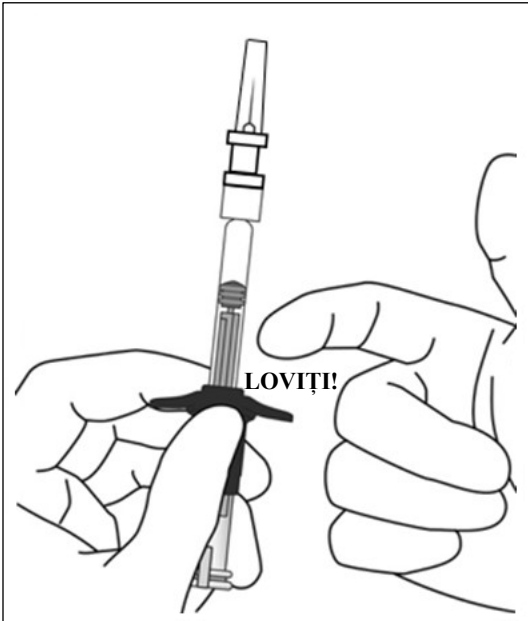
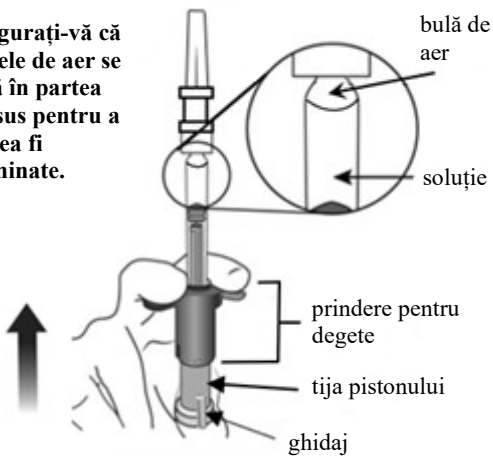
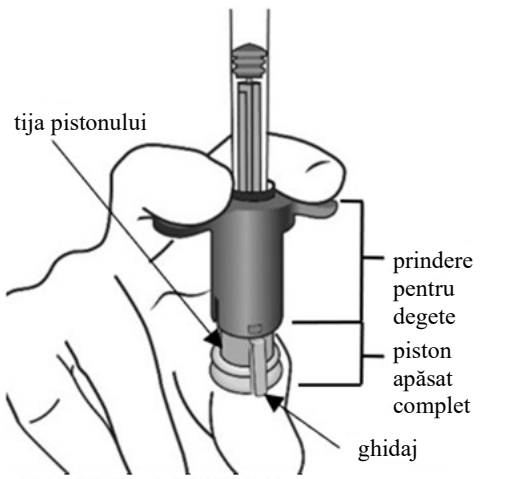
Utilizarea unui ac de mărime mai mică (calibru mai mare) decât cel recomandat de 30 G × ½ inch poate determina creșterea forței de injectare.

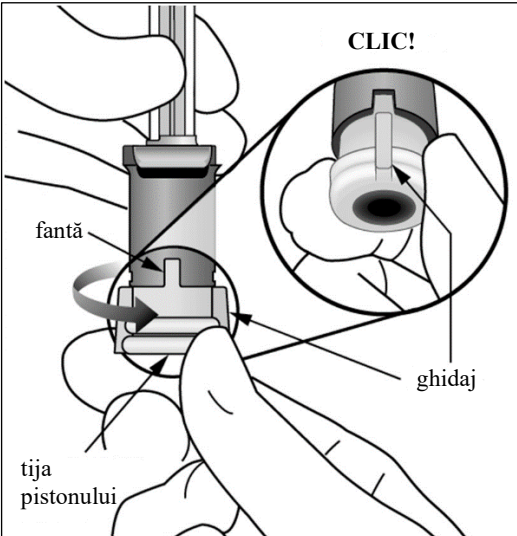
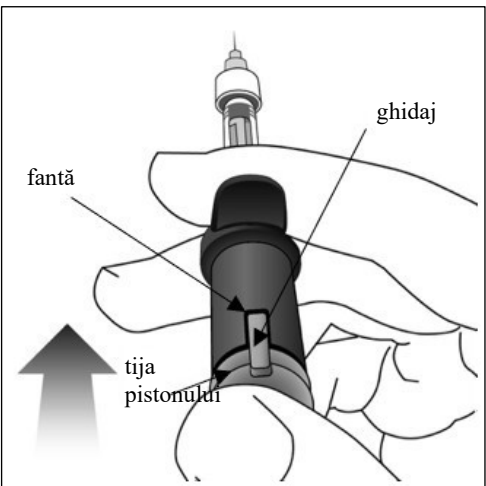
Descrierea seringii preumplute cu sistem de dozare de tip OcuClick integrat



1.	Pregătire Atunci când sunteți gata să administrați Eylea 114,3 mg/ml, deschideți cutia și scoateți blisterul steril. Desprindeți cu grijă folia blisterului păstrând sterilitatea conținutului. Țineți seringă în tăvița sterilă până când sunteți gata să atașați acul pentru injecție. Utilizați tehnica aseptică pentru a parcurge pașii 2-9.
2.	Scoateți seringă Scoateți seringă din blisterul steril.

3.	Inspectați seringă și soluția injectabilă Nu utilizați seringă preumplută dacă - soluția prezintă particule vizibile, aspect tulbure sau modificări de culoare - orice parte a seringii preumplute cu sistem de dozare de tip OcuClick este deteriorată sau slăbită - capacul fără filet al seringii este detașat de adaptorul de tip Luer-lock.
4.	Rupeți prin îndoire capacul fără filet al seringii Pentru a rupe prin îndoire (nu răsuciți) capacul fără filet al seringii, țineți seringă într-o mână și capacul fără filet al seringii între degetul mare și arătătorul celeilalte mâini. Notă: nu trageți înapoi tija pistonului. 
5.	Atașați acul Răsuciți ferm acul pentru injecție de calibru 30 G × ½ inch pe vârful adaptorului de tip Luer-lock al seringii. 

6.	Eliminați bulele de aer Ținând seringă cu acul în sus, verificați prezența bulelor de aer în seringă. Dacă sunt prezente bule de aer, loviți ușor seringă cu degetul până când bulele se ridică în partea de sus. 
7.	Eliminați aerul și volumul în exces pentru a pregăti seringă Seringa nu are o linie de dozare, deoarece este concepută pentru a stabili doza mecanic, după cum se explică în pașii de mai jos. Pregătirea seringii și stabilirea dozei trebuie efectuate parcurgând pașii următori. Pentru a elimina toate bulele de aer și excesul de medicament, apăsați lent tija pistonului (imaginea din stânga de mai jos) până când se oprește, adică atunci când ghidajul de pe tija pistonului ajunge la prinderea pentru degete (imaginea din dreapta de mai jos). Asigurați-vă că bulele de aer se află în partea de sus pentru a putea fi eliminate.  

8.	Stabiliți doza Rotiți capătul tijei pistonului la 90 grade în sensul acelor de ceas sau în sens invers acelor de ceas până când ghidajul tijei pistonului se aliniaza cu fanta. Puteți auzi un „clic”. Notă: Acum dispozitivul este pregătit pentru administrare. Nu împingeți tija pistonului înainte de introducerea în ochi. 
9.	Administrați injecția Introduceți acul în locul injecției oculare. Injectați soluția împingând tija pistonului până când se oprește, adică până când ghidajul se află complet în fantă. Nu aplicați presiune suplimentară odată ce ghidajul se află în fantă. Este normal să vedeți o cantitate mică de soluție reziduală rămasă în seringă. 
10.	Seringa preumplută este numai pentru o singură doză și o singură utilizare. După injecție aruncați seringă utilizată într-un recipient pentru obiecte ascuțite.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă

EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2012

Data ultimei reautorizări: 13 iulie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

06/2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.