

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos injekció 40 mg afliberceptet\* tartalmaz milliliterenként.

A kinyerhető térfogat előretöltött fecskendőnként legalább 0,09 ml, amely legalább 3,6 mg afliberceptnek felel meg. Ez egyszeri hasznos adagként 0,05 ml beadását teszi lehetővé felnőtt betegeknek, amely 2 mg afliberceptet tartalmaz, vagy egyszeri hasznos adagként 0,01 ml beadását koraszülött csecsemőknek, amely 0,4 mg afliberceptet tartalmaz.

\*Fúziós fehérje, amely a humán VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza, és amelyet kínai hörcsög K1 petefészeksejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Az oldat átlátszó, színtelen vagy halványsárga és izoozmotikus.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Eylea felnőtteknél a következők kezelésére javallott:

- neovasculáris (nedves) időskori macula-degeneratio (AMD) (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés retinalis vena occlusio (RVO – retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében kialakult macula oedema miatt (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés diabeteses macula oedema (DMO) következtében (lásd 5.1 pont),
- myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV) miatti látásromlás (lásd 5.1 pont).

Az EYLEA koraszülött csecsemőknek a következők kezelésére javallott:

- koraszülött retinopathia (retinopathy of prematurity, ROP) az I. zónában (1+, 2+, 3. vagy 3+ stádiumú), a II. zónában (2+ vagy 3+ stádiumú), illetve AP-ROP (agresszív posterior ROP).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Eylea kizárólag intravitrealis injekciózásra használható.

Az Eylea-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

#### Adagolás

##### *Nedves AMD*

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.

Az Eylea-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, három egymást követő adagig, a kezelési intervallum ezután 2 havonta egy injekció.

A látási és/vagy anatómiai eredményeket figyelembe véve, a kezelőorvos döntése alapján, a kezelés időintervalluma megtartható 2 havi ismétlődő kezelésként vagy a továbbiakban a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint növelhető, amelyben az injekciók beadása között eltelt időtartamot 2 vagy 4 hetes emelésekkel növelik mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények állandóak maradnak. Amennyiben a látási és/vagy az anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően kell csökkenteni.

Az egyes injekciók beadása között nincs szükség ellenőrző vizsgálatra. Azonban a kezelőorvos döntése alapján az ellenőrző vizsgálatok gyakoribbak lehetnek, mint az injekció beadások.

Négy hónapot meghaladó vagy 4 hétnél rövidebb kezelési időintervallummal nem végeztek vizsgálatokat (lásd 5.1 pont).

*Macula oedema RVO (retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében*

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.  
A kezdő injekciót követően a kezelést havonta egyszer adják. Két adag beadása közötti intervallum nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Amennyiben a látási és anatómiai eredmények azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezelésből, az Eylea alkalmazását abba kell hagyni.

A havonta egyszer történő kezelést a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel. Három vagy több egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

A kezelés ezt követően a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint folytatható, a kezelések közötti időszak fokozatos növelésével mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények stabilak maradnak, azonban a rendelkezésre álló adatok nem elegendőek ahhoz, hogy következtetni lehessen a kezelések közötti intervallumok hosszára. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések közötti intervallumot ennek megfelelően csökkenteni kell.

A monitorozást és a kezelési rendet a kezelőorvosnak kell a beteg kezelésre adott egyéni válaszreakciója alapján meghatároznia.

A betegségaktivitás monitorozásának része lehet a klinikai vizsgálat, valamint a funkcionális vagy képalkotó módszerek alkalmazása (pl. optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

*Diabeteses macula oedema*

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.

Az Eylea-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, öt egymást követő adagig, amelyet aztán 2 havonta egy injekció beadása követ.

A látási és/vagy anatómiai eredmények orvosi értékelése alapján a kezelések közötti időintervallum fenntartható 2 haviként vagy személyre szabható, például kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint, amelyben a kezelések között eltelt időtartamot általában alkalmanként 2 héttel növelik a stabil látási és/vagy anatómiai eredmények fenntartása érdekében. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 4 hónapnál hosszabb, kezelések közötti időintervallumokra vonatkozóan. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően csökkenteni kell. A 4 hétnél rövidebb injekciós kezeléseket közötti időintervallumokat nem vizsgálták (lásd 5.1 pont).

Az ellenőrzések gyakoriságát a kezelőorvosnak kell meghatároznia.

Ha a látási és anatómiai eredmények alapján a betegnek nem származik előnye a kezelés folytatásából, az Eylea-kezelést abba kell hagyni.

#### *Myopia okozta choroidealis neovascularisatio*

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept egyszeri intravitrealis injekcióban, amely 0,05 ml-nek felel meg.

További adagok adhatók, ha a látási és/vagy az anatómiai eredmények alapján a betegség továbbra is fennáll. A kiújulás ugyanúgy kezelendő, mint az újonnan megnyilvánuló betegség.

Az ellenőrzések gyakoriságát a kezelőorvosnak kell meghatároznia.

A két dózis között eltelt idő nem lehet rövidebb egy hónapnál.

#### *Koraszülött retinopathia (ROP)*

Az Eylea ajánlott adagja 0,4 mg aflibercept, egyszeri intravitrealis injekcióban, amely 0,01 ml-nek felel meg.

A ROP kezelése szemenként adott egyszeri injekcióval indul és mindkét szembe adható ugyanazon a napon. Összesen szemenként legfeljebb 2 injekció adható a kezelés elkezdését követő 6 hónapon belül, ha a betegség aktivitásának a jelei mutatkoznak. Az ugyanazon szembe injektált 2 dózis közötti kezelési intervallum legalább 4 hét kell, hogy legyen.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Máj- és/vagy vesekárosodás*

Az Eylea-val nem végeztek specifikus vizsgálatokat máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az Eylea adagjának módosítása lenne szükséges ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

##### *Idősek*

Különleges megfontolások nem szükségesek. DMO-ban szenvedő, 75 évesnél idősebb betegekkel kevés a tapasztalat.

##### *Gyermekek és serdülők*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében ROP-tól eltérő javallatoknál nem igazolták (lásd 4.4 pont). Az Eylea-nak gyermekek esetében a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV javallatokra nincs releváns alkalmazása.

#### Az alkalmazás módja

Az intravitrealis injekciózást ebben jártas szakorvosnak kell végeznie az egészségügyi normáknak és a vonatkozó irányelveknek megfelelően. Általánosságban elmondható, hogy megfelelő anesztéziát és aszepszist kell biztosítani, beleértve a széles spektrumú mikrobicid anyagok lokális alkalmazását is (pl. povidon-jodid a szem körüli bőrön, a szemhéjon és a szemfelszínen). A sebészi kézfertőtlenítés, steril kesztyű, steril kendő és steril szemhéj terpesztő (speculum vagy egyenértékű műszer) alkalmazása javasolt.

Közvetlenül az intravitrealis injekciózás után ellenőrizni kell, hogy nem emelkedett-e a beteg szemnyomása. Ennek megítélésére alkalmas módszer a látóidegfő (papilla) perfúziójának vizsgálata

vagy tonometria végzése. Amennyiben szükséges, a paracentesishez használatos steril műszereknek rendelkezésre kell állniuk.

Az intravitrealis injekciózást követően a felnőtt beteget tájékoztatni kell, hogy haladéktalanul jelezze, ha endophthalmitisre utaló tünetet észlel (pl. szemfájdalom, vörös szem, fénykerülés, homályos látás). Az egészségügyi szakembereknek megfigyelés alatt kell tartaniuk az ROP-ben szenvedő betegeket az endophthalmitisre utaló jelek szempontjából (pl. szempirosság/szemirritáció, szemvéladékozás, szemhéjduzzanat, photophobia).

A szülőket és a gondozókat is utasítani kell arra, hogy tartsák megfigyelés alatt a gyermeket, és haladéktalanul jelezzék, ha endophthalmitisre utaló jeleket észlelnek.

Minden egyes előretöltött fecskendőt csakis egyetlen szem kezelésére szabad alkalmazni. Az előretöltött fecskendő többszöri adagolású alkalmazása növelheti a kontamináció és a későbbi fertőzések kockázatát.

#### *Felnőttek*

Az előretöltött fecskendő az ajánlott 2 mg aflibercept-adagnál (megfelel 0,05 ml oldatos injekciónak) többet tartalmaz. A fecskendő kinyerhető térfogata az a mennyiség, amely kinyomható a fecskendőből, de nem használandó fel teljesen. Az Eylea előretöltött fecskendőnél a kinyerhető térfogat legalább 0,09 ml. A **többlettérfogatot az ajánlott dózis beadása előtt ki kell nyomni** (lásd 6.6 pont).

Az előretöltött fecskendő teljes mennyiségének beadása túladagoláshoz vezethet. Ahhoz, hogy a többletmennyiséggel a légbuborékok is távozzanak, lassan nyomja be a dugattyút, **amíg a dugattyú kupolájának alja (nem a teteje) egy vonalba ér a fecskendő adagjelző vonalával** (ez megfelel 0,05 ml-nek, azaz 2 mg afliberceptnek) (lásd 4.9 és 6.6 pont).

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött, az üvegtestbe kell szúrni, elkerülve a vízszintes meridiánt, a bulbus középpontja felé irányítva. Ezután kerül beadásra a 0,05 ml injekciós térfogat; az egymást követő injekciókat különböző sclera-pontokon kell beszúrni.

Az injekció beadását követően a megmaradt készítményt ki kell dobni.

#### *Gyermekek*

Koraszülött csecsemők kezelésénél a PICLEO gyermekgyógyászati adagolóeszközt kell alkalmazni az előretöltött fecskendővel együtt 0,4 mg aflibercept egyszeri hasznos adagjának beadásához (amely 0,01 ml oldatos injekciónak felel meg) (lásd 6.6 pont).

Az injekciós tűt 1,0-2,0 mm-re a limbustól kell beszúrni a szembe, a tűt a látóideg felé irányítva.

Az injekció beadását követően a megmaradt készítményt ki kell dobni.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésével kapcsolatban lásd a 6.6 pontot.

### **4.3 Ellenjavallatok**

Az aflibercept hatóanyaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység.

Aktív vagy gyanított ocularis vagy periocularis fertőzés.

Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

### Az intravitrealis injekciózással összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciót, beleértve az Eylea beadását is, összefüggésbe hozták endophthalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmátogen retinaleválás, retinaszakadás és iatrogen traumás szürkehályog kialakulásával (lásd 4.8 pont). Az Eylea beadásakor mindig megfelelő aszeptikus injekciós technikát kell alkalmazni. Ezenkívül a gyógyszer alkalmazása utáni héten a beteget monitorozni kell az esetlegesen kialakuló fertőzés korai kezelésének biztosítása érdekében.

A felnőtt betegeket utasítani kell, hogy haladéktalanul számoljanak be minden tünetről, amely endophthalmitisre vagy bármely itt felsorolt állapotra utalhat.

Az egészségügyi szakembereknek megfigyelés alatt kell tartaniuk az ROP-ben szenvedő betegeket az endophthalmitisre utaló jelek szempontjából (pl. szempirosság/szemirritáció, szemvádékozás, szemhéjduzzanat, photophobia).

A szülőket és a gondozókat is utasítani kell arra, hogy tartsák megfigyelés alatt a gyermeket, és haladéktalanul jelezzék, ha endophthalmitisre utaló jeleket észlelnek.

Az előretöltött fecskendő a felnőtt betegek esetén ajánlott 2 mg aflibercept-adagnál (megfelel 0,05 ml oldatos injekciónak) többet tartalmaz. A többlettérfogatot az ajánlott dózis beadása előtt ki kell nyomni (lásd 4.2 és 6.6 pont).

Az előretöltött fecskendő a koraszülött csecsemők esetén ajánlott 0,4 mg adagnál (megfelel 0,01 ml oldatos injekciónak) többet tartalmaz (lásd 6.6 pont). Az előretöltött fecskendőt a PICLEO gyermekgyógyászati adagolóeszközzel együtt kell alkalmazni az ajánlottnál nagyobb mennyiség beadásának elkerülése érdekében, ami az intraocularis nyomás emelkedését válthatja ki (lásd 4.9 és 6.6 pont).

Az intravitrealis injekciót – ideértve az Eylea beadását is – követő 60 percben az intraocularis nyomás emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Különleges elővigyázatossággal kell eljárni rosszul kontrollált glaucomában szenvedő betegeknél (az Eylea beadása tilos, amíg az intraocularis nyomás  $\geq 30$  Hgmm). Minden esetben ellenőrizni kell mind a szemnyomást, mind a látóidegfő perfúzióját, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

### Immunogenitás

Mivel ez egy terápiás fehérje, az Eylea-val szemben felléphet immunreakció (lásd 4.8 pont). A betegeknél el kell magyarázni, hogy jelezzék, ha intraocularis gyulladás bármely jelét vagy tünetét észlelik, pl. fájdalom, fénykerülés vagy vörösség, amelyek a túlérzékenységre utaló klinikai jelek lehetnek.

### Szisztémás hatások

VEGF gátlók intravitrealis injekcióját követően jelentettek szisztémás mellékhatásokat, beleértve nem szemészeti haemorrhagiákat és arteriális thromboemboliás eseményeket, és fennáll az elméleti kockázata, hogy ezek összefüggésben vannak a VEGF gátlással. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknek a kórelőzményében a megelőző 6 hónapban stroke, átmeneti ischaemiás rohamok, illetve myocardialis infarctus szerepel. Ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

### Egyéb

Mint minden más, az AMD-re, a CRVO-ra, a BRVO-ra, a DMO-ra és a myopia okozta CNV-re alkalmazott anti-VEGF kezelés esetén, itt is érvényesek az alábbiak:

- Mindkét szemnél egyidejűleg alkalmazott Eylea-kezelés biztonságosságát és hatásosságát szisztematikusan nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Megnövelheti a szisztémás expozíciót, amely

- fokozhatja a szisztémás nemkívánatos események kockázatát, amennyiben egyidejűleg bilaterális kezelésre kerül sor.
- Más anti-VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) készítménnyel történő együttes alkalmazás.  
Nem áll rendelkezésre adat az Eylea és más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszer együttes alkalmazásával kapcsolatban.
  - A nedves AMD kezelésére alkalmazott anti-VEGF kezelés után jelentkező retinalis pigment epithelium szakadás kialakulásának rizikófaktorai közé tartozik a kiterjedt és/vagy magas, retinalis pigment epithelium leválás. Az Eylea terápia megkezdésekor elővigyázatossággal kell eljárni azon betegeknél, akik a retinalis pigment epithelium szakadása szempontjából fenti rizikófaktorokkal rendelkeznek.
  - A kezelést nem szabad alkalmazni rhegmatogen retinaleválásban, illetve 3-as vagy 4-es stádiumú maculalyukak esetén.
  - Retinaszakadás esetén az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni, amíg a szakadást megfelelően helyre nem állították.
  - Az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni a következő tervezett kezelés előtt abban az esetben, ha:
    - o a BCVA (best-corrected visual acuity; legjobb korrigált látásélesség) legalább 30 betűvel romlott a legutóbb mért látásélességhez képest.
    - o subretinalis vérzés jelentkezik, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe  $\geq$  a lézió teljes területének 50%-a.
  - Az adagot nem szabad beadni elvégzett vagy tervezett intraocularis műtétet megelőző vagy az azt követő 28 napon belül.
  - Az Eylea-t nem szabad terhesség alatt használni kivéve, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat (lásd 4.6 pont).
  - Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.6 pont).
  - Kevés tapasztalat áll rendelkezésre ischaemiás, CRVO-ban és BRVO-ban szenvedő betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél irreverzibilis funkcionális látásvesztés klinikai tünetei észlelhetők, a kezelés nem ajánlott.

#### Gyermekek és serdülők

A felnőttekre vonatkozó figyelmeztetések és óvintézkedések a ROP-ban szenvedő koraszülött csecsemőkre is érvényesek. Koraszülött csecsemőknél nem áll rendelkezésre hosszú távú biztonságossági profil.

#### Betegcsoportok korlátozott adattal

Csak korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre azoknak a betegeknek a kezelésével kapcsolatban, akiknél 1-es típusú diabetes miatt alakult ki DMO, akiknek a HbA1C értéke 12% feletti, valamint akik proliferatív diabeteses retinopathiában szenvednek.

Az Eylea-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív szisztémás fertőzés zajlott vagy egyidejűleg más szembetegségük is fennállt, mint például retinaleválás vagy maculalyuk. Szintén nincs tapasztalat nem beállított hypertóniában szenvedő diabeteses betegek Eylea-kezelésével kapcsolatban. Az ilyen betegek kezelésénél a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a vonatkozó információ hiányát.

Myopia okozta CNV-ben nincs tapasztalat az Eylea-val a nem ázsiai származású betegek, a myopiás CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek, illetve az extrafoveális léziókkal rendelkező betegek kezelésének vonatkozásában.

#### A segédanyagokkal kapcsolatos információk

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az Eylea mellett kiegészítésként alkalmazott verteporfin fotodinámiás kezelést (PDT) nem vizsgálták, így nem áll rendelkezésre biztonságossági profil.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.4 pont).

#### Terhesség

Az aflibercept terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek embriófötális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Bár a szisztémás expozíció ocularis alkalmazást követően nagyon alacsony, az Eylea-t nem szabad a terhesség során alkalmazni, kivéve, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat.

#### Szoptatás

Nagyon korlátozott mennyiségű humán adat alapján az aflibercept kis mennyiségben kiválasztódhat a humán anyatejbe. Az aflibercept egy nagy fehérjemolekula, és így a csecsemő szervezetébe felszívódó hatóanyag mennyisége várhatóan minimális lesz. Az aflibercept szoptatott újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert.

Óvintézkedésként az Eylea alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

#### Termékenység

A magas szisztémás expozícióval végzett állatkísérletes eredmények azt jelzik, hogy az aflibercept csökkentheti a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont). A nagyon alacsony szisztémás expozícióval járó ocularis alkalmazást követően nem várhatók ilyen hatások.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Eylea injekció kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel átmeneti látászavar léphet fel az injekcióval vagy a szemvizsgálattal kapcsolatosan. A betegeknek nem szabad gépjárművet vezetni vagy gépeket üzemeltetni, amíg a látásuk kielégítő mértékben helyre nem áll.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Nyolc III. fázisú vizsgálat során összesen 3102 beteg alkotta a biztonságossági populációt. E betegek közül 2501-et kezeltek az ajánlott 2 mg-os dózissal.

Az injekciós eljárással kapcsolatos súlyos, a vizsgálati szerrel kezelt szemben jelentkező, ocularis mellékhatás – az 1900 intravitrealis Eylea injekcióból – kevesebb mint 1-nél fordult elő, és ezek közé tartozott a vakság, endophthalmitis, retinaleválás, traumás cataracta, cataracta, üvegtesti vérzés, üvegtestleválás és az emelkedett intraocularis nyomás (lásd 4.4 pont).

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatás (az Eylea-val kezelt betegek legalább 5%-ánál) a conjunctivalis vérzés (25%), a retinabevérzés (11 %), a csökkent látásélesség (11%), a szemfájdalom (10%), cataracta (8%), az emelkedett intraocularis nyomás (8%), az üvegtestleválás (7%) és az üvegtesti homályok (7%).



#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább feltüntetett biztonságossági adatok magukban foglalják a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV indikációban végzett, nyolc, III. fázisú vizsgálat során észlelt összes mellékhatást, amelyek lehetségesen oki kapcsolatban állhattak az injekciózással vagy a gyógyszerrel.

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi szabályoknak megfelelő gyakorisági csoportok szerint vannak felsorolva:

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**1. táblázat:** A kezelés során jelentkező összes gyógyszer mellékhatás, amit a III. fázisú vizsgálatokban résztvevő betegeknél (a nedves AMD, CRVO, BRVO, DMO és myopia okozta CNV indikációban végzett, III. fázisú vizsgálatok összevont adatai) vagy a forgalomba hozatalt követően jelentettek

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>			Túlérzékenység ***	
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	Csökkent látásélesség, Conjunctiva vérzés, Retinabevérzés, Szemfájdalom	A retinalis pigment epithelium szakadása*, A retinalis pigment epithelium leválása, Retina degeneratio, Üvegtesti vérzés, Cataracta, Cataracta corticalis, Nuclearis cataracta, Subcapsularis cataracta, Cornea erosio, Cornea abrasio, Emelkedett intraocularis nyomás, Homályos látás, Üvegtesti homályok, Üvegtesti hátsó határhártya leválás, Az injekció beadási helyén fellépő fájdalom, Idegentest érzés a szemben, Fokozott könnyezés, Palpebralis oedema, Az injekció beadási helyén fellépő vérzés, Keratitis punctata, Conjunctiva hyperaemia, Ocularis hyperaemia	Endophthalmitis**, Retinaleválás, Retinaszakadás, Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, A szemlencse elhomályosodása, Cornea epithelium defectus, Az injekció beadási helyén fellépő irritáció, Rendellenes érzés a szemben, Szemhéj-irritáció, Elülső csarnoki tárgulat, Cornea oedema	Vakság, Traumás cataracta, Vitritis, Hypopyon

\* Nedves AMD-vel ismertén összefüggésbe hozható állapotok. Kizárólag a nedves AMD vizsgálatokban volt megfigyelhető.

\*\* Pozitív és negatív tenyésztésű endophthalmitis

\*\*\* A forgalomba hozatalt követően jelentett túlérzékenységi reakciók, beleértve a kiütést, pruritust, urticariát és a súlyos anafilaxiás/anaphilactoid reakciók izolált eseteit is.

#### *Egyes kiválasztott mellékhatások leírása*

A nedves AMD III. fázisú klinikai vizsgálataiban gyakrabban fordult elő conjunctiva bevértés, azoknál a betegeknél, akik antitrombotikus kezelést kaptak. Ez a gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az Eylea-val kezelt betegeknél.

Az arteriális thromboemboliás események (ATE) olyan nemkívánatos események, amelyek lehetségesen összefüggnek a szisztémás VEGF-gátlással. A VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazása után fennáll az arteriális thromboemboliás események, köztük a stroke és a myocardialis infarctus kialakulásának elméleti kockázata.

Az arteriás thromboemboliás események alacsony előfordulási arányát figyelték meg az Eylea-val végzett klinikai vizsgálatokban AMD-s, DMO-s, RVO-s, myopia okozta CNV-s és ROP-s betegeknel. Ezen indikációkban jelentős különbség nem volt megfigyelhető az aflibercepttel kezelt és a komparátor csoport között.

Mint minden terápiás fehérjénél, így az Eylea-nál is fennáll az immunogenitás lehetősége.

#### Gyermekek és serdülők

Az Eylea biztonságosságát az ROP kezelésében egy 6 hónapos, III. fázisú vizsgálatban értékelték, amelybe 75, a kiinduláskor 0,4 mg aflibercepttel kezelt koraszülött csecsemőt vontak be. Koraszülött csecsemőknél nem áll rendelkezésre hosszú távú biztonságossági profil.

A 0,4 mg aflibercepttel kezelt betegek közül több mint egynél észlelt mellékhatások a retinaleválás, a retinabevérzés, a conjunctivalis vérzés, az injekció beadási helyén fellépő vérzés, az emelkedett intraocularis nyomás és a szemhéjödéma voltak.

A felnőtt javallatoknál megállapított mellékhatások a ROP-ben szenvedő koraszülött csecsemőkre nézve is érvényesnek tekinthetők, habár a III. fázisú vizsgálatban nem mindegyiket figyelték meg.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A klinikai vizsgálatok során havi rendszerességgel legfeljebb 4 mg-os adagot alkalmaztak, és kivételes esetekben előfordult túlادagolás 8 mg-os adaggal.

Nagyobb injekciós térfogattal történő túlادagolás megnövelheti az intraocularis nyomást. Ezért túlادagolás esetén az intraocularis nyomást ellenőrizni kell, és ha a kezelőorvos szükségesnek ítéli, akkor megfelelő kezelést kell kezdeni (lásd 6.6 pont).

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények / Érképződés elleni szerek, ATC kód: S01LA05

Az aflibercept olyan rekombináns fúziós fehérje, amely a humán VEGF receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeiből áll, melyeket a humán IgG1 Fc részéhez kapcsoltak.

Az afliberceptet kínai hörcsög K1 petefészeksejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítják elő.

Az aflibercept olyan oldékony „csali” receptorként viselkedik, amely nagyobb affinitással kötődik a VEGF-A-hoz és PlGF-hez, mint azok természetes receptorai, ezáltal képes gátolni ezeknek a rokon VEGF receptoroknak a kötődését és aktiválódását.

#### Hatásmechanizmus

A vascularis endothelialis növekedési faktor A (VEGF-A) és a placentalis növekedési faktor (PlGF) az angiogén faktorok VEGF családjának tagjai, amelyek erős mitogén, kemotaktikus és vascularis permeabilitási faktorokként viselkednek az endothel sejtek számára. A VEGF az endothel sejtek

felszínén található két, tirozin-kinázzal kapcsolt receptoron, a VEGFR-1-en és a VEGFR-2-n keresztül fejt ki hatását. A PlGF csak a VEGFR-1-hez kötődik, amely a leukocyták felszínén is megtalálható. Ezen receptoroknak a VEGF-A általi túlzott aktivációja kóros neovascularisatiót és túlzott mértékű vascularis permeabilitást eredményezhet. A PlGF szinergizmusban hathat a VEGF-A-val ezekben a folyamatokban, továbbá az is ismert, hogy ez az anyag elősegíti a leukocyták infiltrációját és a vascularis gyulladásos folyamatokat.

#### Farmakodinámiás hatások

##### *Nedves AMD*

A nedves AMD kóros chorioidealis neovascularisatióval (CNV) jellemezhető. A vér- és folyadékszívárgás a CNV-ből retina megvastagodást vagy oedemát és/vagy sub-/intraretinalis vérzést okozhat, amely az éleslátás romlását eredményezi.

Az Eylea-val kezelt betegeknél (egy injekció havonta, három egymást követő hónapig, amelyet azután minden 2. hónapban egy injekció követ) a centrális retina megvastagodása (CRT) a kezelés megkezdése után hamar mérséklődött, és a CNV-s lézió átlagos mérete is csökkent, amely megfelelt a havonta adott 0,5 mg ranibizumabbal kapott eredményeknek.

A VIEW1 vizsgálat során, optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálva, a CRT átlagosan csökkent (az 52. héten vizsgálva -130 mikron a minden második hónapban 2 mg Eylea-t kapó csoportban, illetve -129 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). Az 52. heti időpontban a VIEW2 vizsgálatban szintén átlagosan csökkenést mutatott a CRT OCT-vel mérve (-149 mikron a minden második hónapban 2 mg Eylea-t kapó csoportban, illetve -139 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). A CNV méretének csökkenése és a CRT mérséklődése általánosságban véve megmaradt a vizsgálatok második évében is.

Az ALTAIR vizsgálatot a korábban nem kezelt, nedves AMD-ben szenvedő, japán betegek körében folytatták, amely hasonló eredményeket mutatott, mint a VIEW vizsgálat. Mindkét vizsgálatban a betegek a kezdeti 3 hónapban havonta 2 mg Eylea injekciót kaptak, ezután két hónap elteltével egy újabb injekciót, majd előre meghatározott kritériumok alapján a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint folytatódott a kezelés különböző, de maximum 16 hetes időintervallumokkal (2 vagy 4 hetes módosításokkal). Az 52. héten optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálva a centrális retina megvastagodása (CRT) átlagosan csökkent, a 2 hetes módosításokkal kezelt csoportban -134,4 mikronnal, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban -126,1 mikronnal. Az 52. héten azoknak a betegeknél az aránya, akiknél az optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálat nem mutatott ki folyadékot a 2 hetes módosításokkal kezelt csoportban 68,3% és a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban 69,1% volt. A CRT-csökkenés általában megmaradt mindkét kezelési karon az ALTAIR vizsgálat második évében.

Az ARIES vizsgálat a kezdeti 3 db, havonta adott injekció és ezt követően 2 hónappal később adott 1 db injekció után azonnal indított Eylea 2 mg kiterjesztett adagolási rend non-inferioritásának bizonyítására irányult az egy éves kezelés után indított kiterjesztett adagolási renddel szemben. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat során legalább egyszer szükség volt nyolchetenkéntinél (Q8) gyakoribb adagolásra, a CRT magasabb maradt, azonban az átlagos CRT-csökkenés a vizsgálat kezdetétől a 140. hétre -160,4 mikron volt, hasonlóan a Q8 vagy annál ritkábban kezelt betegek esetében.

##### *Macula oedema CRVO és BRVO következtében*

CRVO és BRVO során retina ischaemia alakul ki, melynek következtében VEGF szabadul fel, ami ezt követően destabilizálja a szoros sejtkapcsolatokat, és elősegíti az endotél sejtek proliferációját. A VEGF up-regulációja a vér-retina-gát károsodásával, megnövekedett vascularis permeabilitással, retina ödémával és neovascularisatiós komplikációkkal jár.

Hat, egymást követő hónapig 2 mg Eylea-val kezelt betegeknél konzisztens, gyors és robusztus morfológiai válasz volt megfigyelhető (centrális retina vastagságban [CRT-ben] mért javulást alapul véve). A 24. héten a CRT csökkenése mindhárom vizsgálatban statisztikailag magasabb volt, mint a kontroll esetén (COPERNICUS vizsgálat CRVO-ban: 457 mikrométer vs -145 mikrométer;

GALILEO vizsgálat CRVO-ban: -449 mikrométer vs -169 mikrométer; VIBRANT vizsgálat BRVO-ban: -280 mikrométer vs. -128 mikrométer).

Ez a CTR-csökkenés a vizsgálat megkezdésétől minden egyes vizsgálat végéig fennmaradt: a COPERNICUS vizsgálatban a 100. hétig; a GALILEO vizsgálatban a 76. hétig; a VIBRANT vizsgálatban az 52. hétig.

#### *Diabeteses macula oedema*

A diabeteses macula oedema a diabeteses retinopathia következménye és fokozott érpermeabilitás és a retina kapillárisainak károsodása jellemző, amelyek következtében látásélesség-csökkenés léphet fel.

Az Eylea-val kezelt betegeknek, akiknek a többségét 2-es típusú diabeteses betegként osztályozták, gyors és erőteljes morfológiai választ észleltek (CRT-ben, DRSS pontszámban).

A VIVID<sup>DMO</sup> és a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatban statisztikailag szignifikáns nagyobb mértékű átlagos csökkenés volt megfigyelhető az 52. héten a CRT-ben a kiinduláshoz képest az Eylea-val kezelt betegek esetében, összehasonlítva a lézer kontrollal -192,4 mikron, illetve -183,1 mikron volt a 8 hetente alkalmazott 2 mg (2Q8) Eylea-csoportokban, és -66,2 mikron, illetve -73,3 mikron a kontroll csoportokban. A csökkenés a VIVID<sup>DMO</sup> és a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatokban a 100. héten is megmaradt, rendre -195,8 mikron és -191,1 mikron a 8 hetente alkalmazott 2 mg Eylea csoportokban és -85,7 mikron, illetve -83,9 mikron a kontroll csoportokban.

A VIVID<sup>DMO</sup> és a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatban a diabeteses retinopathia tünetpontszámában (DRSS) bekövetkezett, legalább 2 fokozatnyi javulást értékelték előre meghatározott módon. A DRSS-pontszám a VIVID<sup>DMO</sup> vizsgálatban a betegek 73,7%-ánál, míg a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatban a betegek 98,3%-ánál volt értékelhető. Az 52. hétre az Eylea 2Q8-csoportokban rendre a betegek 27,7%-ánál, illetve 29,1%-ánál, a kontroll csoportokban pedig 7,5%-ánál, illetve 14,3%-ánál tapasztaltak legalább 2 fokozatnyi javulást a DRSS-ban. A 100. héten ugyanezek a százalékos arányok az Eylea 2Q8 csoportokban 32,6% és 37,1%, a kontroll csoportokban pedig 8,2% és 15,6% voltak.

A VIOLET vizsgálatban az Eylea 2 mg három különböző adagolási rendjét hasonlították össze DMO terápiájában egy legalább 1 évig tartó, állandó időközökben végzett kezelést követően: a kezeléseket 5 egymást követő havi dózissal indították, amelyet 2 havonta történő adagolás követett. A vizsgálat 52. és 100. hetében, vagyis a vizsgálat második és harmadik évében a CRT átlagos változása klinikailag hasonló volt a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”, 2T&E), a *pro re nata* (2PRN) és a 2Q8 karokon; a CRT-változás értéke számszerűen az 52. héten -2,1; 2,2 és -18,8 mikron, a 100. héten pedig 2,3; -13,9 és -15,5 mikron volt.

#### *Myopia okozta choroidealis neovascularisatio*

A myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV) a patológiás myopiában szenvedő felnőttek látáscsökkenésének gyakori oka. A Bruch-membrán rupturái következtében zajló sebgyógyulási folyamat miatt alakul ki, és a patológiás myopiában előforduló szövődmények közül ez veszélyezteti leginkább a látást.

A MYRROR vizsgálatban Eylea-val kezelt betegeknek (egy injekciót adtak a terápia kezdetén, és egy újabb injekciót abban az esetben, ha a betegség perzisztált vagy kiújult), az OCT-vel mért CRT röviddel a kezelés megkezdése után csökkent az Eylea-nak kedvezve a 24. héten (-79 mikron a 2 mg Eylea-val kezelt csoportjában és -4 mikron a kontrollcsoportban), amely csökkenés a 48. héten is fennmaradt. Ezen felül a CNV laesiok átlagos mérete is csökkent.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Nedves AMD*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát nedves AMD-ben szenvedő betegeknek, két randomizált, több vizsgáló helyen végzett, kettősen maszkolt, aktív kontrollos vizsgálatok (VIEW1 és VIEW2) során értékelték: mindösszesen 2412 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (1817 beteg kapott Eylea-t). A betegek életkora 49 és 99 év között mozgott, az átlagéletkor 76 év volt. Ezekben a klinikai vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált

betegek körülbelül 89%-a (1616/1817) volt 65 éves vagy idősebb, és körülbelül 63% (1139/1817) volt 75 éves vagy idősebb.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1:1 arányban randomizálták a 4 adagolási csoport valamelyikébe.

- 1) Kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente alkalmazott 2 mg Eylea (Eylea 2Q8);
- 2) 4 hetente alkalmazott 2 mg Eylea (Eylea 2Q4);
- 3) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg Eylea (Eylea 0,5Q4); és
- 4) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg ranibizumab (ranibizumab 0,5Q4).

A vizsgálatok második évében a betegek továbbra is a kezdeti randomizációnak megfelelő hatásérősséget kapták, de az adagok ütemezését a látási és anatómiai eredményeknek megfelelően módosították, figyelembe véve azt, hogy a protokoll meghatározása szerint, az egyes adagok közötti időintervallum legfeljebb 12 hét lehetett.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt a protokoll szerinti csoportban, akik megőrizték a látásélességüket, azaz az 52. héten vizsgálva kevesebb mint 15 betűt veszítettek a látásélességükből a kiindulási értékhez képest.

A VIEW1 vizsgálat 52. hetén az Eylea 2Q8 csoportban lévő betegek 95,1%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a. A VIEW2 vizsgálat 52. hetén az Eylea 2Q8 csoportban lévő betegek 95,6%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a. Az Eylea-ról mindkét vizsgálatban bebizonyosodott, hogy nem rosszabb, és klinikailag egyenértékű a ranibizumab 0,5Q4 kezelési csoport kezelésével.

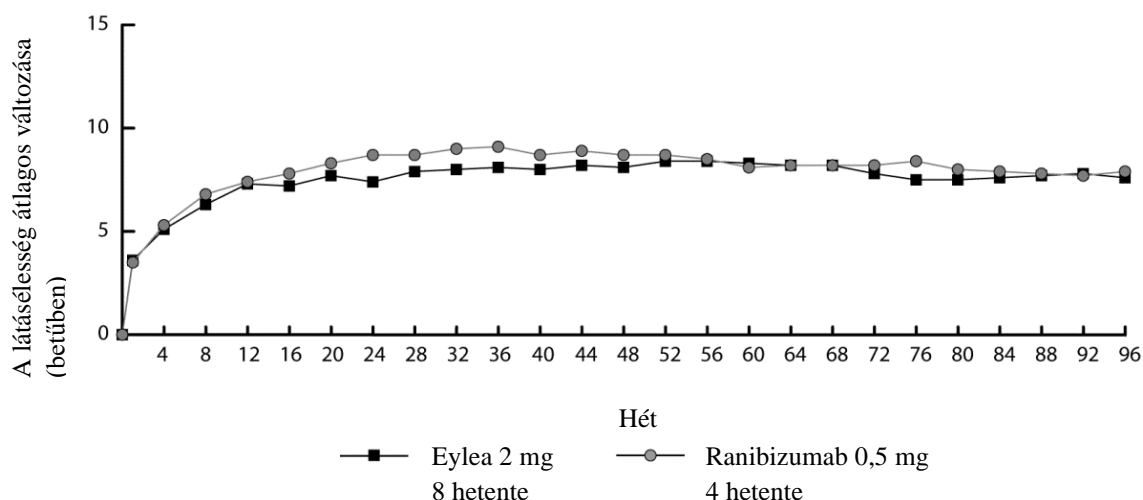
A két vizsgálat összevont elemzésének részletes eredményeit az alábbi 2. táblázatban és 1. ábrán tüntetjük fel.

**2. táblázat:** Hatásmutatók az 52. héten (elsődleges elemzés) és a 96. héten; a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai<sup>B)</sup>

<b>Hatásmutató</b>	<b>Eylea 2Q8<sup>E)</sup></b> (kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente 2 mg Eylea) (N = 607)		<b>Ranibizumab 0,5Q4</b> (4 hetente 0,5 mg ranibizumab) (N = 595)	
	52. hét	96. hét	52. hét	96. hét
Az injekciók átlagos száma a kiindulástól	7,6	11,2	12,3	16,5
Az injekciók átlagos száma (52. héttől a 96. hétig)		4,2		4,7
A látásélességüket megőrző betegek aránya (< 15 betűvesztés a kiindulástól) (PPS <sup>A)</sup> )	95,33% <sup>B)</sup>	92,42%	94,42% <sup>B)</sup>	91,60%
Különbség <sup>C)</sup> (95%-os CI) <sup>D)</sup>	0,9% (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	0,8% (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Az ETDRS <sup>A)</sup> szerinti betűszámmal mért BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest	8,40	7,62	8,74	7,89
Különbség az LS <sup>A)</sup> átlag változásában (ETDRS betűk) <sup>C)</sup> (95%-os CI) <sup>D)</sup>	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Azon betegek aránya, akiknek ≥15 betűt javult a látása a kiinduláshoz képest	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Különbség <sup>C)</sup> (95%-os CI) <sup>D)</sup>	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

- <sup>A)</sup> BCVA: Legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)  
ETDRS: A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)  
LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga (Least square)  
PPS: Protokoll szerinti csoportokban
- <sup>B)</sup> Teljes elemzési csoport (FAS – Full Analysis Set), az utolsó megfigyelt érték továbbvitele (LOCF – Last Observation Carried Forward) minden elemzésre vonatkozóan, kivéve azon betegek arányát, akik az 52. héten vizsgálva megőrizték a látásélességüket PPS-ben
- <sup>C)</sup> A különbség úgy számítandó, hogy az Eylea csoport értékéből kivonják a ranibizumab csoport értékét. A pozitív érték az Eylea-nak kedvez.
- <sup>D)</sup> A konfidenciaintervallumot (CI) normál közelítéssel számították
- <sup>E)</sup> A kezelés megkezdése után, három, havonta alkalmazott adaggal
- <sup>F)</sup> A konfidenciaintervallum teljes mértékben -10% felett van, amely jelzi, hogy az Eylea nem rosszabb a ranibizumabnál

**1. ábra:** A látásélesség átlagos változása  
a 96. héten a kiinduláshoz képest,  
a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai alapján



A VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatelemzése alapján, a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ-25) szerinti, előre meghatározott másodlagos végpont tekintetében klinikailag jelentős változásokat igazoltak az Eylea-val kapcsolatban, a ranibizumab-tól klinikailag jelentős különbség nélkül. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásnak felelt meg.

Ezen vizsgálatok második éve során, a hatásosság általánosságban véve megmaradt a 96. héten végzett utolsó értékelésig. A vizsgálatok második évében a betegek 2-4%-ának volt arra szüksége, hogy minden injekciót havonta megkapjanak, és a betegek harmadának volt szüksége arra, hogy legalább egy injekciót csak egy hónapos kezelési intervallummal kapjanak.

A CNV átlagos területének csökkenése egyértelmű volt mindkét vizsgálat, minden adagolási csoportjában.

A hatásossági eredmények mindkét vizsgálat, minden értékelhető alcsoportjában (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, a lézió típusa, a lézió mérete), valamint az összevont elemzésben is egyezett a teljes populációval kapcsolatban kapott eredményekkel.

Az ALTAIR egy 96 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben 247, korábban nem kezelt, nedves AMD-ben szenvedő japán beteg vett részt. A vizsgálat az Eylea hatásosságának és biztonságosságának értékelésére szolgál a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) alapján két eltérő módosítási időintervallummal kezelt csoport (2 hetes és 4 hetes) követésére.

Minden beteg havonta kapott 2 mg Eylea injekciót 3 hónapon keresztül, ezután két hónap elteltével kaptak egy újabb injekciót. A 16. héten a betegeket random módon, 1:1 arányban osztották két kezelési csoportba: 1) Eylea kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) 2 hetes módosításokkal és 2) Eylea kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) 4 hetes módosításokkal. A kezelési időintervallum hosszát a protokollban meghatározott látási és/vagy anatómiai kritériumok alapján csökkentették vagy növelték maximum 16 hétre mindkét csoportban.

Az elsődleges hatásossági végpont az 52. hétig a BCVA átlagos változása a kiindulási értékhez képest. A másodlagos hatásossági végpont azoknak a betegeknek az aránya, akik nem veszítettek legalább 15 betűt látásélességükből, és azoknak a betegeknek az aránya, akiknek legalább 15 betűt javult a látása a kiindulási értékhez képest az 52. hétig.



A kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) karon a betegek 2 hetes módosításokkal kezelt csoportjában a látásélesség 9,0 betűt javult a kiindulási értékhez képest, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportjában 8,4 betűt javult az 52. héten (a legkisebb négyzetek átlagának különbsége a betűkben (95%-os CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA). Azoknak a betegeknek az aránya, akik nem veszítettek legalább 15 betűt, a két kezelési karon hasonló volt (96,7% a 2 hetes és 95,9% a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek legalább 15 betűt javult a látása 32,5% volt a 2 hetes, és 30,9% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban az 52. héten. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelések közötti intervallumot 12 hétre vagy még hosszabb időre nyújtották, 42,3% volt a 2 hetes, és 49,6% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban. Továbbá a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban a betegek 40,7%-nál 16 hetes kiterjesztett kezelési időintervallumot alkalmaztak. Az 52. hétig elvégzett utolsó vizsgálat során a legközelebbi kezelési időpont elérte vagy meghaladta a 12 hetet a 2 hetes csoportban a betegek 56,8%-ánál, a 4 hetes csoportban pedig 57,8%-nál.

A vizsgálat második évében általánosságban fennmaradt a hatásosság a 96. hétig elvégzett utolsó vizsgálatig, a 2 hetes módosításokkal kezelt betegek csoportjában átlagosan 7,6 betűt javult a látásélesség a kiindulási értékhez képest, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportjában 6,1 betűt. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelések közötti intervallumot 12 hétre vagy még hosszabb időre nyújtották, 56,9% volt a 2 hetes, és 60,2% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban. A 96. hetet megelőző utolsó vizsgálat során a legközelebbi kezelési időpont elérte vagy meghaladta a 12 hetet a 2 hetes csoportban a betegek 64,9%-ánál, a 4 hetes csoportban pedig 61,2%-nál. A kezelés második évében a betegek átlagosan 3,6 injekciót kaptak a 2 hetes csoportban és 3,7 injekciót a 4 hetes csoportban. A két éves kezelés alatt a betegek átlagosan 10,4 injekciót kaptak.

Az ocularis és szisztematikus biztonságossági profilok hasonlóak, mint amit a VIEW1 és a VIEW2 kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálatokban megfigyeltek.

Az ARIES vizsgálat egy 104 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollós vizsgálat volt, amelyben 269, korábban nem kezelt, nedves AMD-ben szenvedő beteg vett részt. A vizsgálat 3 egymást követő havi adag után 2 havi kezelési intervallummal indított kiterjesztett adagolási rend és az egy éves kezelés után indított kiterjesztett adagolási rend közötti hatásosságbeli non-inferioritást, valamint a biztonságosságot értékelte.

Az ARIES vizsgálat azt is vizsgálta, hogy a betegek hány százalékának volt szüksége 8 hetenkéntinél gyakoribb kezelésre a vizsgálatvezető döntése alapján. 269 beteg közül 62 beteg kapott legalább egyszer gyakoribb kezelést a vizsgálat során. Ezekkel a betegekkel folytatták a vizsgálatot és a vizsgálatvezető klinikai megítélése alapján kaptak kezelést, nem több, mint 4 hetenkénti gyakorisággal, és a kezelési intervallum később növelhető volt. A gyakoribb kezelésről hozott döntés után az átlagos kezelési intervallum 6,1 hét volt. A 104. heti BCVA alacsonyabb volt azoknál a betegeknek, akik a vizsgálat során legalább egyszer intenzívebb kezelést igényeltek, mint azoknál, akiknél erre nem volt szükség, és a BCVA átlagos változása  $+2,3 \pm 15,6$  betű volt a vizsgálat végére a kiindulási értékhez viszonyítva. A gyakoribb kezelésben részesülő betegek közül 85,5% megőrizte a látásélességét, azaz kevesebb mint 15 betűt veszített látásélességéből, és 19,4% látása legalább 15 betűt javult. A 8 hétnél gyakrabban kezelt betegek biztonságossági profilja hasonló volt a VIEW 1 és a VIEW 2 vizsgálat biztonságossági adataihoz.

#### *Macula oedema CRVO következtében*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát CRVO következtében fellépő macula oedema-ban szenvedő betegeknél, két randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezelés-kontrollós vizsgálat során értékelték (COPERNICUS és GALILEO). Összesen 358 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (217 beteg kapott Eylea-t). A betegek életkora 22 és 89 év között mozgott, az átlagéletkor 64 év volt. Ezekben a CRVO vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 53%-a (112/217) volt 65 éves vagy idősebb, és körülbelül 18%-a (38/217) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegeket 3:2 arányban randomizálták vagy a 4 hetente beadott 2 mg Eylea (2Q4) vagy a kontroll csoportba, melyben a betegek álinjekciókat kaptak 4 hetente, összesen 6 alkalommal.

Hat, egymást követő havonta alkalmazott injekciót követően a betegek csak abban az esetben kaptak kezelést, amennyiben előre meghatározott újramegoldési kritériumoknak megfelelték, kivéve a GALILEO vizsgálatban résztvevő kontroll-csoport beteget, akik tovább kapták az álinjekciókat (kontroll kontrollja) az 52. hétig. Ettől az időponttól a betegek abban az esetben kaptak kezelést, ha előre meghatározott kritériumoknak megfelelték.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt, akiknek a kiindulási értékhez képest a 24. héten legalább 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége (BCVA). A másodlagos hatásossági változó a látásélességnek a 24. héten a kiindulási értékhez viszonyított változása volt.

A kezelési csoportok közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt az Eylea javára mindkét vizsgálatban. A látásélességben maximális javulást a 3. hónapban érték el, a látásélesség és a CRT későbbi stabilizálásával a 6. hónapig. A statisztikailag szignifikáns különbség az 52. hétig fennállt.

A két vizsgálat elemzésének részletes eredményeit az alábbi 3. táblázat és 2. ábra mutatja.

**3. táblázat:** Hatásossági eredmények a 24., 52. és 76./100. héten (Teljes elemzési csoport (FAS – Full Analysis Set) az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével (LOCF – Last Observation Carried Forward)) a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatokban

Hatásossági eredmények	COPERNICUS						GALILEO					
	24 hét		52 hét		100 hét		24 hét		52 hét		76 hét	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Eylea 2 mg <sup>E)</sup> (N = 114)	Kontroll <sup>E)</sup> (N = 73)	Eylea <sup>F)</sup> 2 mg (N = 114)	Kontroll <sup>E,F)</sup> (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea <sup>G)</sup> 2 mg (N = 103)	Kontroll <sup>G)</sup> (N = 68)
Azon betegek aránya, akiknek $\geq 15$ betűt javult a legjobb korrigált látáséles- sége a kiindulási értékhez képest	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Súlyozott eltérés <sup>A,B,E)</sup> (95%-os CI) p-érték	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3)		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6)	
					p = 0,0003						p = 0,0004	
BCVA átlagos változása (SD) a kiindulási értékhez képest ETDRS <sup>C)</sup> betű értékben mérve	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Átlag LS különbség <sup>A,C,D)</sup> (95%-os CI) p-érték	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 ( 6,7; 17,0)		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1)	
					p < 0,0001						p = 0,007 0	

A) A különbség az Eylea 2 mg Q4 mínusz a kontroll

B) A különbség és konfidenciaintervallum (CI) régióra (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategóriára (>20/200 és  $\leq 20/200$ ) korrigált Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) teszttel került kiszámolásra

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (legjobb korrigált látásélesség)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata)

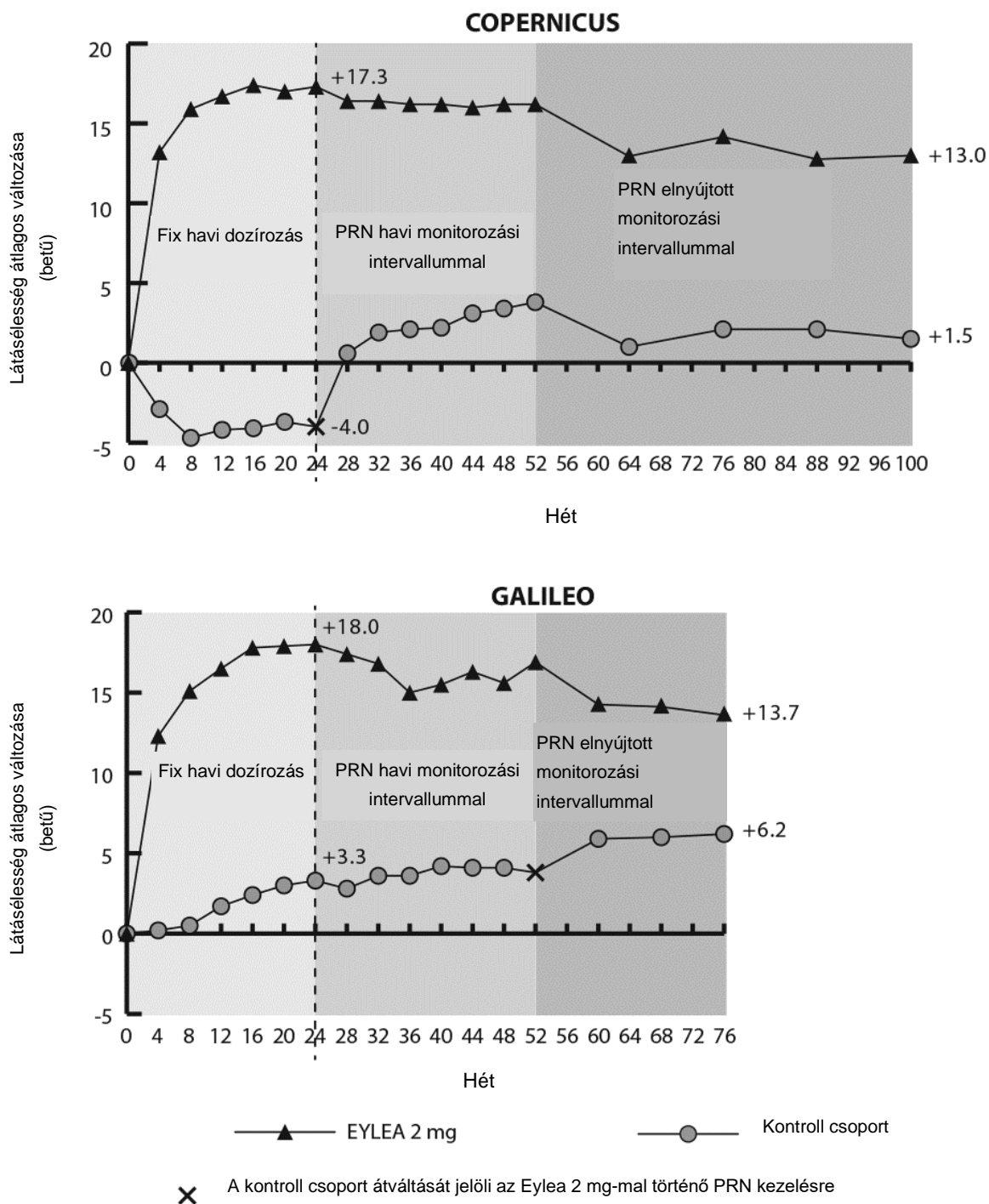
LOCF: Last Observation Carried Forward (az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével)

SD: Szórás

LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga

- D) A legkisebb négyzetek átlagának különbsége és a konfidenciaintervallum (CI) faktoros kezelési csoporttal kiegészített ANCOVA modell alapján, régió (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategória ( $>20/200$  és  $\leq 20/200$ ).
- E) A COPERNICUS vizsgálatban a kontroll csoport betegek Eylea-t kaphattak szükség szerint a 24. héttől az 52. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket 4 hetente ellenőrizték.
- F) A COPERNICUS vizsgálatban mind a kontroll csoport betegek, mind az Eylea 2 mg betegek kaphattak szükség szerint Eylea 2 mg-ot az 52. héttől a 96. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket kötelezően negyedévente ellenőrizték, de ha szükség volt rá, akár 4 hetenként is kontrollálhatták őket.
- G) A GALILEO vizsgálatban mind a kontroll csoport betegek, mind az Eylea 2 mg betegek kaphattak szükség szerint Eylea 2 mg-ot az 52. héttől a 68. hétig 8 hetente; a betegeket kötelezően 8 hetente ellenőrizték.

**2. ábra:** A látásélesség átlagos változása kezelési csoportonként a 76/100. héten a kiindulási értékhez képest a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatok alapján (teljes elemzési csoport)



A GALILEO vizsgálatban az Eylea-csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 86,4% (n = 89), az álkezelésben részesült csoportban 79,4% (n = 54) volt. A 24. héten ez az arány 91,8% (n = 89) volt az Eylea csoportban és 85,5% (n = 47) az álcsoportban. Ez az arány a 76. hétig megtartott volt, 84,3% (n = 75) az Eylea csoportban és 84,0% (n = 42) az álcsoportban.

A COPERNICUS vizsgálatban az Eylea csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 67,5% (n = 77), az álkezelésben részesült csoportban 68,5% (n = 50) volt. A 24. héten ez az arány 87,4% (n = 90) volt az Eylea csoportban és 58,6% (n = 34) az álcsoportban. Ez az arány a 100. hétig megtartott volt, 76,8% (n = 76) az Eylea csoportban és 78,0% (n = 39) az álcsoportban. Az álkezelésben részesült csoport betegek a 24. héttől beválaszthatók voltak az Eylea-kezelésben részesülők csoportjába.

Az Eylea-kezelés mind a perfundált, mind a nem perfundált betegek kiindulási alcsoportjában hasonlóan kedvező hatással volt a látásfunkcióra. A hatásossági eredmények minden értékelhető alcsoportban (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, CRVO fennállásának ideje) minden vizsgálatban egyezett a teljes populációval kapott eredményekkel.

A GALILEO és COPERNICUS vizsgálatok összevont adatelemzésében a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ 25) szerint az Eylea az előre meghatározott másodlagos hatásossági végpontban klinikailag jelentős változásokat mutatott. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásának felelt meg.

#### *Macula oedema BRVO következtében*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, a hemi-retinalis vena occlusio eseteit is magába foglaló BRVO (VIBRANT) következtében kialakult macula oedemában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban értékelték. Összesen 181 (Eylea-val 91) kezelt beteg volt értékelhető hatásosság tekintetében. A betegek életkora 42 és 94 év között mozgott, az átlagéletkor 65 év volt. Ebben a BRVO vizsgálatban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 58%-a (53/91) volt 65 éves vagy idősebb, és körülbelül 23%-a (21/91) volt 75 éves vagy idősebb. A vizsgálatban a betegeket 1:1 arányban randomizálták vagy a kezdeti 6 hónapban havi rendszerességgel adott, majd 8 hetente adott 2 mg Eylea-kezelésre vagy a kezdetben alkalmazott lézeres fotokoagulációra (lézeres kontroll csoport). A betegek a lézeres kontroll csoportban legkorábban a 12. hét elején részesülhettek további lézeres fotokoagulációban (úgynevezett „kiegészítő lézeres kezelés”), amennyiben szükség volt rá. A minimum időintervallum a lézeres fotokoagulációs kezelések között 12 hét volt. Előre meghatározott kritériumok szerint a 24. héttől a lézeres kezelés csoportban lévő betegek kaphattak kiegészítő kezelést 2 mg Eylea-val, 3 hónapon keresztül 4 hetente, majd ezt követően 8 hetente.

A VIBRANT vizsgálatban az elsődleges végpont azon betegek hányada volt, akiknél legalább 15 betű javulás volt tapasztalható a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) a 24. héten, a kezdeti értékhez viszonyítva és az Eylea-csoport hatékonyabbnak bizonyult a lézeres kontrollhoz képest.

A másodlagos hatásossági végpont megváltozott, a 24. héten a kiindulási értékhez képest, ami statisztikailag szignifikáns volt az Eylea javára a VIBRANT vizsgálatban. A látásjavulás gyorsan ment végbe, a 3. hónapban elérve a maximumot, mely hatás kitartott a 12. hónapig.

A lézeres csoportban 67 beteg kapott kiegészítő kezelést Eylea-val a 24. héttől (aktív kontroll/Eylea 2 mg csoport), mely kezelés a látásélességben körülbelül 5 betű javulást eredményezett a 24. héttől az 52. hétig.

A VIBRANT vizsgálatról részletes információ a 4. táblázatban és a 3. ábrán található.

**4. táblázat:** Hatásossági végpontok a 24. és az 52. héten (teljes elemzési csoport, LOCF) a VIBRANT vizsgálatban

Hatásossági végpont	VIBRANT			
	24. hét		52. hét	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktív kontroll (lézer) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) <sup>D)</sup>	Aktív kontroll (lézer)/Eylea 2 mg <sup>E)</sup> (N = 90)
Azon betegek hányada, akiknek $\geq 15$ betűt javult a legjobb korrigált látásélessége (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Súlyozott különbség <sup>A,B</sup> (%) (95%-os CI) p-érték	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p=0,0296	
A legjobb korrigált látásélesség átlagos változása (BCVA) az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Az eredmények átlagos különbsége <sup>A,C</sup> (95%-os CI) p-érték	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035 <sup>F)</sup>	

<sup>A)</sup> Különbség az Eylea 2 mg Q4 és a lézeres kontroll között

<sup>B)</sup> A különbség és a 95%-os CI a Mantel–Haenszel súlyozási séma alapján számolva, a régióra (Észak Amerika vs. Japán) és a kiindulási BCVA kategóriára korrigálva ( $> 20/200$  és  $\leq 20/200$ )

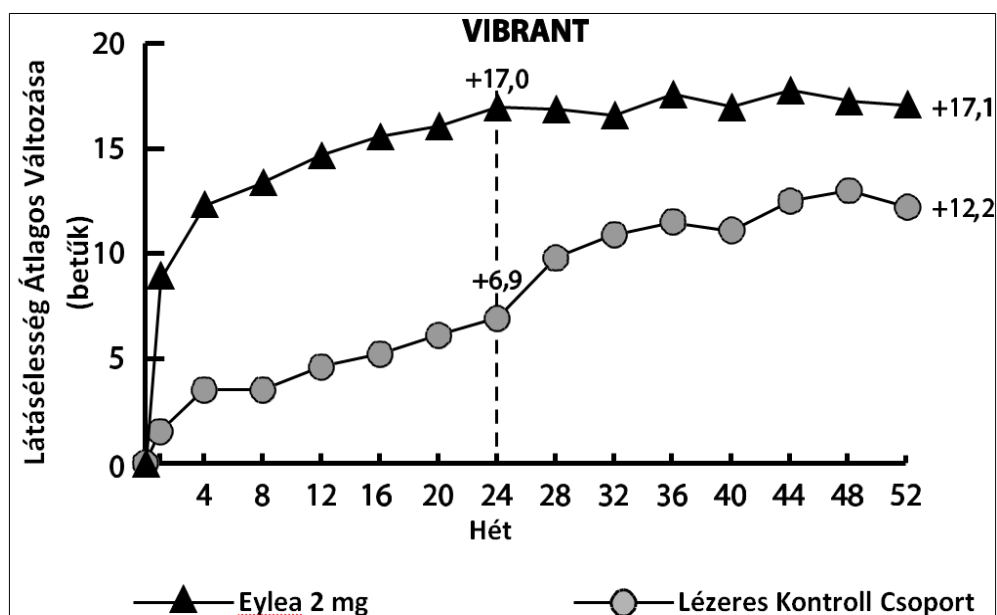
<sup>C)</sup> Az eredmények átlagos különbsége és a 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, ahol a kezelési csoport, a kiindulási BCVA kategória ( $> 20/200$  és  $\leq 20/200$ ) és a régió (Észak Amerika vs. Japán) fix értékek és a kiinduláskor mért BCVA kovariáns.

<sup>D)</sup> A 24. héttől a kezelési intervallum az Eylea-kezelési csoportban minden résztvevőnél 4 hétről 8 hétre lett kiterjesztve a 48. hétig.

<sup>E)</sup> A 24. héttől a lézeres csoport tagjai kiegészítő Eylea-kezelésben részesülhettek, amennyiben az előre meghatározott besorolási feltételekből legalább egynek megfeleltek. Ebből a csoportból összesen 67 résztvevő kapott kiegészítő kezelést. A kiegészítő Eylea-kezelés kötött volt, 4 hetente 2 mg Eylea 3 alkalommal, amit a 8 hetente beadott injekciók követtek.

<sup>F)</sup> Nominális p-érték

**3. ábra:** A legjobb korrigált látásélesség átlagos változása (BCVA) az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest az 52. hétig a VIBRANT vizsgálatban.



Kezdetben a perfundált betegek aránya az Eylea-csoportban 60%, míg a lézeres csoportban 68% volt. A 24. hétre ez az arány 80% és 67%-ra változott. Az Eylea-csoportban a perfundált betegek aránya az 52. hétig változatlan volt. A lézeres csoportban, ahol a betegek alkalmasak voltak a kiegészítő Eylea-kezelésre a 24. héttől, a perfundált betegek aránya 78%-ra növekedett az 52. hétre.

#### *Diabeteses macula oedema*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, DMO-s betegekkel végzett vizsgálatban értékelték (VIVID<sup>DMO</sup> and VISTA<sup>DMO</sup>). Összesen 862 beteg volt kezelve és volt értékelhető a hatásosság tekintetében. Az 576, Eylea-val kezelt beteg életkora 23 és 87 év között mozgott, az átlagéletkor 63 év volt. Ezekben a DMO vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 47%-a (268/576) volt 65 éves vagy idősebb, és körülbelül 9%-a (52/576) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegek többségének 2-es típusú diabetes mellitusa volt.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 3 adagolási rend valamelyikébe:

- 1) Eylea 2 mg, kezdetben havi rendszerességgel 5 injekció, majd 8 hetente (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea 2 mg, 4 hetente (Eylea 2Q4); és
- 3) a macula lézeres fotokoagulációja (aktív kontroll).

A 24. héttől kezdődően azok a betegek, akiknek a látása előre meghatározott küszöbértéket elérően romlott, kiegészítő kezelést kaphattak: az Eylea-csoport betegeinek lézeres, míg a kontroll csoport betegeinek Eylea-kezelést adhattak.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a BCVA átlagos változása volt a vizsgálat megkezdése és az 52. hét között és mind az Eylea 2Q8, mind pedig az Eylea 2Q4 csoportban is statisztikai szignifikanciát mutatott és hatásosabbnak bizonyult a kontroll csoportnál. Ez az előny a 100. hétig megmaradt.

A VIVID<sup>DMO</sup> és a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatok elemzéseinek részletes eredményeit az alábbi, 5. táblázat és 4. ábra tünteti fel.

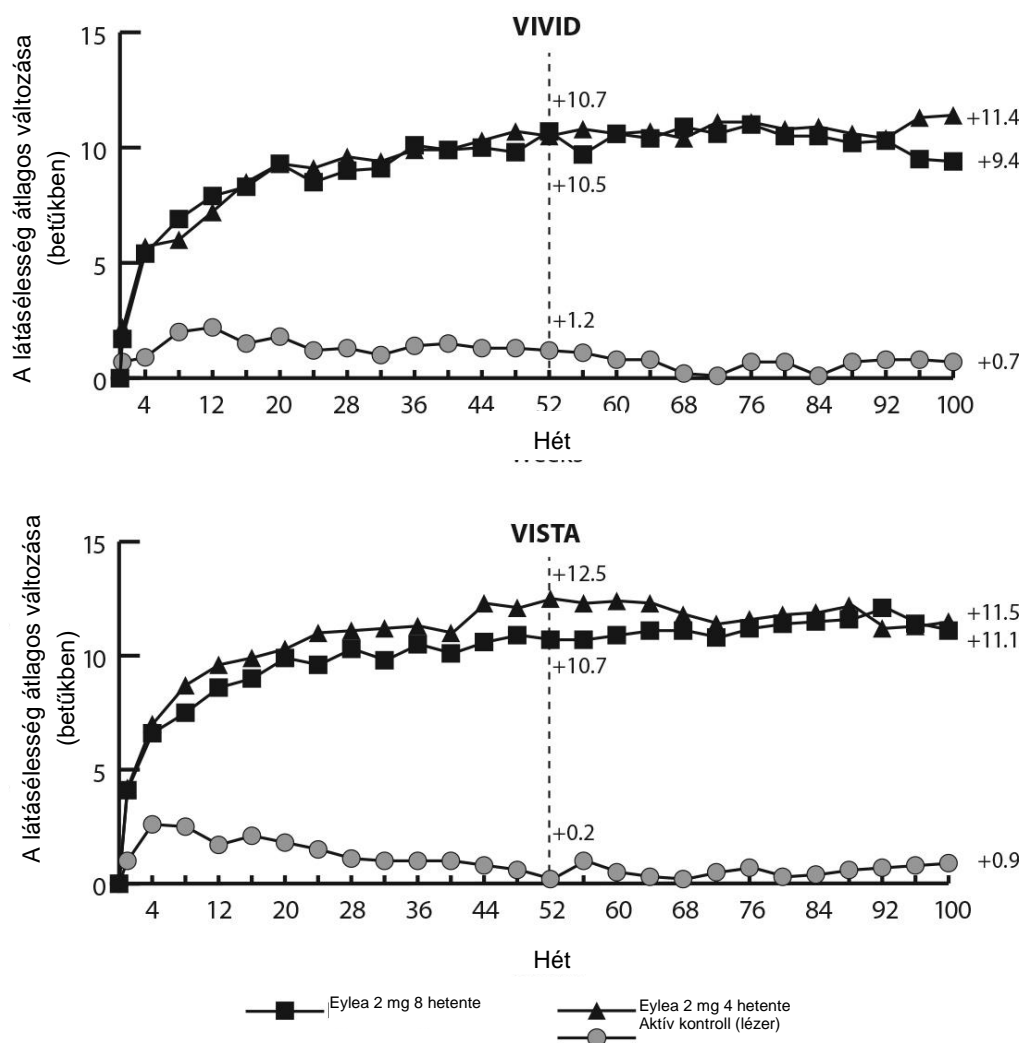


**5. táblázat:** A VIVID<sup>DMO</sup> és a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatok hatásossági végpontjai az 52. és a 100. héten (teljes elemzési csoport, LOCF)

Hatásossági végpontok	VIVID <sup>DMO</sup>						VISTA <sup>DMO</sup>					
	52. hét			100. hét			52. hét			100. hét		
	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)
A BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest az ETDRS <sup>E</sup> betűértékkel mérve	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Legkisebb négyzetek átlagának különbsége <sup>B,C,E</sup> (97,5%-os CI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Azon betegek aránya, akiknél a kiinduláshoz képest $\geq 15$ betűt javult	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Korrigált különbség <sup>D,C,E</sup> (97,5%-os CI)	24,2% (13,5; 34,9)	23,3% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

- A A havonta egyszer, összesen 5 alkalommal adott injekciós kezelés megkezdését követően
- B A legkisebb négyzetek átlaga és a CI az ANCOVA modellen alapult, amelynél a kiindulási BCVA mérés volt a kovariáns és egy tényező a kezelési csoport vonatkozásában. Ezenfelül a régiót (Európa/Ausztrália vs. Japán) vonták be tényezőként a VIVID<sup>DMO</sup> vizsgálatba és a kórelőzményben szereplő MI-t és/vagy CVA-t mint tényezőt a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatba.
- C Különbség az Eylea-csoport mínusz az aktív kontroll (lézeres) csoport között
- D A különbséget konfidenciaintervallummal (CI) és statisztikai próbával számították ki, a Mantel–Haenszel súlyozási rendszerrel, amit a régióval korrigáltak (Európa/Ausztrália vs. Japán) a VIVID<sup>DMO</sup> vizsgálat esetén, míg a kórelőzményben szereplő MI-vel vagy CVA-val a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálat esetén
- E BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)  
ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)  
LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)  
LS: az ANCOVA-ból származó legkisebb négyzetek átlaga  
CI: konfidenciaintervallum

**4. ábra:** A BCVA átlagos változása a vizsgálat megkezdése és a 100. hét között, ETDRS betűértékkel mérve a VIVID<sup>DMO</sup> és VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatok során



A kezelés hatásai az értékelhető alcsoportokban (pl. életkor, nem, rassz, kiindulási HbA1c-szint, kiindulási látásélesség, korábbi anti-VEGF-terápia) minden vizsgálatban és az összevont elemzésben általában véve egyeztek a teljes populációban kapott eredményekkel.

A VIVID<sup>DMO</sup> és VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatokban 36 (9%) és 197 (43%) beteg kapott korábban anti-VEGF-terápiát, 3 hónapos vagy hosszabb kimosási szakkkal. A korábban VEGF-gátló terápiában részesült betegek alcsoportjában a kezelés hatásai hasonlóak voltak az azoknál a betegeknek tapasztaltakhoz, akik nem kaptak VEGF-gátlót.

A kétoldali betegségben szenvedők alkalmasak voltak, hogy anti-VEGF-kezelésben részesüljenek a másik szemük esetében is, ha a kezelőorvos ezt szükségesnek állapította meg. A VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatban az Eylea-val kezelt betegek közül 217-en (70,7%) kaptak mind a két szemükbe Eylea injekciót a 100. hétig, míg a VIVID<sup>DMO</sup> vizsgálatban az Eylea-val kezelt betegek közül 97-en (35,8%) kaptak egyéb anti-VEGF-kezelést a másik szemükbe.

Egy független összehasonlító vizsgálatban (DRCR.net Protocol T) olyan flexibilis adagolási rendet alkalmaztak, mely az OCT és a látás ismételt kezelésének szigorú kritériumain alapult. Az aflibercepttel kezelt csoportban (n = 224) az 52. héten ez az adagolási rend átlagosan 9,2 injekciót jelentett a betegeknek, mely hasonlóan adódott az Eylea 2Q8 (2 mg Eylea 8 hetente) csoportban felhasznált adagok számához a VIVID<sup>DMO</sup> and VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatokban. Míg az aflibercept kezelési

csoport általános hatásossága a Protocol T vizsgálatban hasonlóan adódott az Eylea 2Q8 csoporthoz a VIVID<sup>DMO</sup> and VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatokban. Átlagosan 13,3 betűnyi javulás volt tapasztalható a látásban – a betegek 42%-ánál legalább 15 betűnyi – a Protocol T vizsgálatban. A biztonságossági eredmények azt mutatták, hogy a szemészeti és nem szemészeti jellegű nemkívánatos események (beleértve az arteriás thromboemboliás eseményeket [ATE] is) összesített előfordulási gyakorisága hasonló volt az összes kezelési csoportban a vizsgálatok mindegyikében, illetve a vizsgálatok között.

A VIOLET vizsgálat – egy DMO-betegek körében végzett, 100 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos vizsgálat – az Eylea 2 mg három különböző adagolási rendjét hasonlította össze a DMO terápiájában egy legalább 1 évig tartó, állandó időközökben végzett kezelést követően: a kezeléseket 5 egymást követő havi dózissal indították, amit 2 havonta történő adagolás követett. A vizsgálat az Eylea 2 mg non-inferioritását értékelte egyrészt a kiterjesztett („treat-and-extend”) adagolási rend (2T&E, ahol az injekciók közötti intervallum minimum 8 hét volt és azt fokozatosan növelték a klinikai és anatómiai eredmények alapján), másrészt az Eylea 2 mg szükség szerint adagolása (2PRN, ahol a betegeket 4 hetente vizsgálták, és szükség esetén [a klinikai és anatómiai eredmények alapján] adtak injekciót) vonatkozásában – az Eylea 2 mg 8 hetenkénti adagolásával (2Q8) szemben – a kezelés második és harmadik évében.

Az elsődleges hatásossági végpont (a BCVA változása a kiindulási értéktől az 52. hétre)  $0,5 \pm 6,7$  betű volt a 2T&E-csoportban, illetve  $1,7 \pm 6,8$  betű volt a 2PRN-csoportban, ami a 2Q8-csoportnál mért  $0,4 \pm 6,7$  betű értékkel történő összevetésben statisztikai non-inferioritás elérését jelenti ( $p < 0,0001$  mindkét összehasonlításban; non-inferioritási határérték 4 betű). A BCVA kiindulási értéktől 100. hétre történő változása összhangban volt az 52. hét eredményeivel:  $-0,1 \pm 9,1$  betű a 2T&E-csoportban, illetve  $1,8 \pm 9,0$  betű a 2PRN-csoportban a 2Q8-csoportnál mért  $0,1 \pm 7,2$  betű értékhez képest. 100 hét alatt az injekciók átlagos száma 12,3 volt a 2Q8fix-csoportban, 10,0 a 2T&E-csoportban, illetve 11,5 volt a 2PRN-csoportban.

A szemészeti és szisztémás biztonságossági profil mindhárom kezelési csoportban hasonló volt a VIVID és a VISTA kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban megfigyelttekhez.

A 2T&E-csoportban a kezelések közötti intervallumok növelésének és csökkentésének mértéke a vizsgáló döntése alapján történt; az intervallum növelésének javasolt mértéke 2 hét volt a vizsgálatban.

#### *Myopia okozta choroidealis neovascularisatio*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezeléssel kontrollált vizsgálat során értékelték kezelésben korábban nem részesült, myopia okozta CNV-ban szenvedő ázsiai betegeknél. Összesen 121 beteget kezeltek és volt a hatásosság szempontjából értékelhető (ebből 90 Eylea-val). A betegek életkora 27 és 83 év között mozgott, az átlagéletkor 58 év volt. Ebben a CNV vizsgálatban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 36%-a (33/91) volt 65 éves vagy idősebb, és körülbelül 10%-a (9/91) volt 75 éves vagy idősebb.

A betegeket 3:1 arányban randomizálták 2 mg Eylea intravitrealis alkalmazására vagy álinjekciók alkalmazására, amelyekből egyet a vizsgálat kezdetén adtak be. A további injekciókat havonta alkalmazták, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult a 24. hétig, amikor is az elsődleges végpontot értékelték. Ezt követően mindkét csoport betegei továbbra is kaphattak újabb injekciókat, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult.

Az elsődleges végpont (a BCVA-ban bekövetkezett változás) és a megerősítő másodlagos hatásossági végpont (a BCVA-ban 15 betűs javulást mutató betegek aránya) tekintetében a kezelési csoportok között a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. héten észlelt különbség statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt az Eylea esetében. A két végpont tekintetében észlelt különbségek 48 héten át fennmaradtak.

A MYRROR vizsgálat elemzéséből származó részletes eredményeket a 6. táblázat és az 5. ábra mutatja be alább.

**6. táblázat:** Hatásossági végpontok a 24. héten (elsődleges elemzés) és a 48. héten a MYRROR vizsgálatban (teljes elemzési adatkészlet a LOCF<sup>A)</sup> módszerrel)

Hatásossági végpont	MYRROR			
	24. hét		48. hét	
	Eylea 2 mg' (N = 90)	Álkezelés (N = 31)	Eylea 2 mg' (N = 90)	Álkezelés/ Eylea 2 mg' (N = 31)
A BCVA <sup>B)</sup> -ban bekövetkezett átlagos változás az ETDRS betűszám alapján mérve a vizsgálat kezdetéhez képest (SD) <sup>B)</sup>	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
A legkisebb négyzetek átlagának különbsége (LS mean) <sup>C,D,E)</sup> (95%-os CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
A vizsgálat kezdetéhez képest legalább 15 betűs javulást elérő betegek aránya	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Súlyozott különbség <sup>D,F)</sup> (95%-os CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

<sup>A)</sup> LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)

<sup>B)</sup> BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: standard deviáció

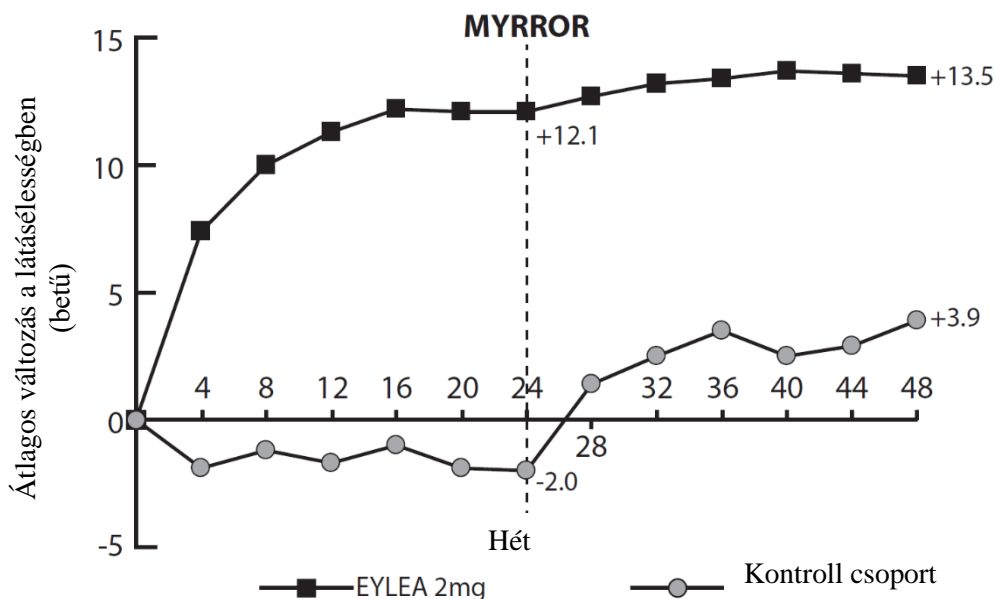
<sup>C)</sup> LS mean: az ANCOVA modellből származó legkisebb négyzetek átlaga

<sup>D)</sup> CI: konfidenciaintervallum

<sup>E)</sup> LS mean és 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, melyben a kezelési csoport és az ország (ország megjelölés) volt a fix hatás, a vizsgálat kezdetén kapott BVCA pedig a kovariáns.

<sup>F)</sup> A különbség és a 95%-os CI kiszámítása a Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) próbával történt, amelyet korrigáltak az országra (országmegjelölések)

**5. ábra:** A MYRROR vizsgálatban a vizsgálat kezdetén tapasztalt látásélességben a 48. hétre bekövetkezett átlagos változás kezelési csoportonként (teljes elemzési adatállomány, LOCF)



## Gyermekek

### Koraszülött retinopathia (ROP)

Koraszülött csecsemők ROP kezelésénél az Eylea 0,4 mg hatásosságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát a FIREFLEYE nevű multicentrikus, randomizált, kétkarú, nyílt elrendezésű, párhuzamos csoportos vizsgálat 6 hónapos adatai alapján értékelték; a vizsgálat célja az intravitrealis injekcióban alkalmazott Eylea 0,4 mg értékelése volt a lézer-fotokoagulációs terápiával (lézer) összehasonlítva. A beválasztásra alkalmas betegeknek korábban nem kezelt ROP-juk volt a Koraszülött Retinopátia Nemzetközi Osztályozása (International Classification for Retinopathy of Prematurity) besorolás szerint, legalább az egyik szemükben az alábbi retinaleletek megléte mellett:

- ROP I. zóna, 1+, 2+, 3. vagy 3+ stádium, vagy
- ROP II. zóna, 2+ vagy 3+ stádium, vagy
- AP-ROP (agresszív posterior ROP)

A beválasztásra alkalmas betegek gesztációs kora születéskor maximum 32 hét volt, vagy maximális születési testtömegük 1500 g. A betegek testtömege a kezelés napján 800 g felett volt.

A betegeket 2:1 arányban randomizálták intravitrealis Eylea 0,4 mg kezelésre vagy lézerkezelésre. Mind a 113, kiinduláskor kezelt beteget (Eylea 0,4 mg n = 75; lézer n = 38) értékelték az elsődleges hatásossági elemzés során.

A terápiás siker – a meghatározás szerint – az aktív ROP hiánya és a kedvezőtlen strukturális eredmények elmaradása volt mindkét szem esetében a vizsgálati kezelés megkezdése után 24 hét elteltével. A sikerességi kritérium (az Eylea 0,4 mg terapia non-inferioritása a konvencionális lézerterápiával szemben) statisztikailag nem teljesült, habár a terápiás siker számszerűen kissé magasabb volt az Eylea 0,4 mg kezeléssel (85,5%), mint a lézerrel kezelt betegeknek (82,1%) 24 hét után. A FIREFLEYE NEXT kiterjesztett vizsgálatban 2 éves korú csecsemőkről rendelkezésre álló adatok (54 csecsemő: 36 beteg az Eylea 0,4 mg csoportban és 18 beteg a lézer csoportban) azonban inkább megerősítik az Eylea 0,4 mg hosszú távú hatásosságát.

Az Eylea 0,4 mg készítménnyel kezelt betegek többsége (78,7%) egyetlen injekciót kapott szemenként, és mindkét szemét kezelték (94,7%). Egy beteg sem kapott szemenként 2-nél több injekciót.

#### 7. táblázat: 24. heti eredmények (FIREFLEYE)

Kezelés	Terápiás siker				
	A terápiás válasz becsült valószínűsége <sup>1</sup>	90%-os CI <sup>2</sup>	Összehasonlítás	Terápiás különbség <sup>1</sup>	90%-os CI <sup>2, 3</sup>
Eylea 0,4 mg (N = 75)	85,5%	(78,0%, 91,3%)	Eylea 0,4 mg vs. lézer	3,4%	(-8%, 16,2%)
Lézer (N = 38)	82,1%	(70,5%, 90,8%)			

A nem informatív előzetes eloszlásokat használó Bayes-analízisen alapuló eredmények.

<sup>1</sup> A posterior eloszlás mediánja

<sup>2</sup> CI: Megbízhatósági intervallum

<sup>3</sup> Sikerességi kritérium: 90%-os CI alsó határértéke -5% feletti

A vizsgálat 24 hete alatt az Eylea 0,4 mg csoport kevesebb betegét állították át a terápiás válasz hiánya miatt másik terápiára, mint a lézerrel kezelt csoportét (10,7% vs. 13,2%).

Kedvezőtlen strukturális eredményekről hasonló arányban számoltak be az Eylea 0,4 mg csoportnál (6 beteg, 8%), mint a lézerkezelés esetén (3 beteg, 7,9%).

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Eylea vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk). Az Európai Gyógyszerügynökség emellett gyermekek és serdülők esetén az alábbi korosztályoknál eltekint az Eylea vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől ROP esetén: terminusra született újszülöttek, csecsemők, gyermekek és serdülők.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Eylea-t közvetlenül az üvegtestbe adják be azért, hogy helyi hatását a szemben fejtsse ki.

#### Felszívódás / Eloszlás

Az intravitrealis alkalmazást követően az aflibercept a szemből lassan szívódik fel a szisztémás keringésbe, és ott elsősorban a VEGF-fel képzett inaktív, stabil komplexként figyelhető meg. Ugyanakkor csak a „szabad aflibercept” képes az endogén VEGF megkötésére.

Neovascularis nedves AMD-ben szenvedő, 6 beteggel végzett, gyakori mintavételt alkalmazó, farmakokinetikai alvizsgálatban a 2 mg-os intravitrealis injekció beadását követő 1-3 napban a szabad aflibercept maximális plazmakoncentrációja (szisztémás C<sub>max</sub>) alacsony, átlagosan körülbelül 0,02 mikrogramm/ml volt (tartomány: 0-0,054), míg majdnem minden beteg esetében a gyógyszer kimutathatatlan volt két héttel az alkalmazást követően. Ha az afliberceptet 4 hetente, intravitrealisan alkalmazzák, akkor nem halmozódik fel a plazmában.

A szabad aflibercept átlagos maximális plazmakoncentrációja körülbelül 50-500-szor alacsonyabb volt, mint az az aflibercept-koncentráció, amely az állatmodellek szerint a szisztémás VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges. Ezen modellekben vérnyomásváltozást figyeltek meg, miután a keringésben lévő szabad aflibercept szintje elérte a körülbelül 10 mikrogramm/ml-t, majd amint az aflibercept szintje körülbelül 1 mikrogramm/ml alá süllyedt, a vérnyomás visszatért a kiindulási értékre. A betegeknek alkalmazott 2 mg-os intravitrealis adag után, számítások szerint, a szabad aflibercept átlagos maximális koncentrációja 100-szor alacsonyabb, mint az az aflibercept-koncentráció, amely a szisztémás VEGF felének megkötéséhez szükséges volt (2,91 mikrogramm/ml)

egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban. Ezért a szisztémás farmakodinámiás hatások, úgymint a vérnyomásváltozás előfordulása nem valószínű.

A CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő betegekkel végzett farmakokinetikai alvizsgálatokban a szabad aflibercept átlagos  $C_{max}$  értéke a plazmában közel azonos volt, 0,03 és 0,05 mikrogramm/ml tartományban, valamint az egyéni értékek nem voltak magasabbak 0,14 mikrogramm/ml-nél. Ezt követően a szabad aflibercept plazmakoncentrációja általában egy héten belül a kimutathatósági határ közelébe ért vagy az alá csökkent; a már nem detektálható koncentrációkat minden beteg esetében a 4. hét végére, a következő injekciózás előtt érték.

#### Elimináció

Mivel az Eylea fehérje alapú gyógyszer, nem végeztek a metabolizmusával kapcsolatos vizsgálatokat.

A szabad aflibercept a VEGF megkötése után azzal stabil, inert komplexet képez. Akárcsak más nagyméretű fehérjék esetén is, feltételezik, hogy mind a szabad, mind a kötött aflibercept is proteolitikus lebomlás révén távozik a szervezetből.

#### Vesekárosodás

Az Eylea-val nem végeztek specifikus vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A farmakokinetikai elemzés szerint, amelyet a VIEW2 vizsgálat betegeivel végeztek, akiknek 40%-a szenvedett vesekárosodásban (24% enyhe, 15% közepes és 1% súlyos), a minden 4. vagy 8. heti intravitrealis alkalmazást követően nem találtak különbséget az aktív gyógyszer plazmakoncentrációjában.

Hasonló eredményeket láttak CRVO-ban szenvedő betegek esetén a GALILEO vizsgálatban, illetve DMO-ban szenvedő betegeknél a VIVID<sup>DMO</sup> vizsgálatban, illetve myopia okozta CNV-ben szenvedő betegeknél a MYRROR vizsgálatban.

#### Gyermekek

Az aflibercept farmakokinetikai jellemzőit ROP-ban szenvedő koraszülött csecsemőknél 0,4 mg aflibercept-dózis (szemenként) mellett értékelték. Intravitrealis injekciót követően a szabad és a kötött aflibercept koncentrációja magasabb volt, mint a nedves AMD-ben szenvedő, 2 mg-ot (egy szembe) kapó felnőtt betegek esetén, de alacsonyabb, mint az 1 mg/ttkg-os maximálisan tolerálható dózis iv. beadása után felnőtt betegeknél. A szabad aflibercept átlagos koncentrációja körülbelül 0,13 mikrogramm/ml-re csökkent a beadást követő 4. hétre. A szabad aflibercept plazmakoncentrációja körülbelül 8 héten belül a mennyiségi kimutathatósági határ közelébe ért vagy az alá csökkent. A kötött aflibercept korrigált átlagos koncentrációi 1,34 mikrogramm/ml-re nőttek a 4. hétre, ezt követően pedig csökkentek.

Feltáró PK/PD-elemzéssel nem igazoltak kapcsolatot a szisztémás aflibercept-koncentrációk és a farmakodinámiás hatások, mint például a vérnyomásváltozások között.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A nem klinikai ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során tapasztalt hatásokat csak olyan szisztémás expozíciós szinteknél figyeltek meg, amelyek meghaladják a tervezett klinikai dózis intravitrealis alkalmazása után mérhető maximális humán expozíciós szintet, így ezek klinikai jelentősége csekély.

A maximális humán expozíciós szintet meghaladó szisztémás expozíciót okozó mennyiségű aflibercepttel intravitrealisan kezelt majmok esetében az orrkagylók légúti hámjának erosióit és fekélyeit figyelték meg. Majmok esetében, a 0,5 mg/szemnek megfelelő, káros hatást nem okozó szintnél (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) a szabad aflibercept szisztémás expozíciója a  $C_{max}$ - és AUC-értékek alapján 42-szer illetve 56-szor magasabbnak mutatkozott, amikor ezeket az értékeket összehasonlították a felnőtt betegeknél megfigyelt megfelelő értékekkel; illetve a  $C_{max}$ -értékek alapján 2-szer magasabbnak mutatkozott, amikor ezt összehasonlították a koraszülött csecsemőknél megfigyelt megfelelő értékekkel.



Az aflibercept mutagén vagy karcinogén hatásával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

Az aflibercept intrauterin fejlődésre gyakorolt hatását egy embriofötális fejlődési vizsgálat során igazolták, amelyet vemhes nyulakkal, a gyógyszer intravénás (3-60 mg/ttkg) és szubkután (0,1-1 mg/ttkg) alkalmazásával végeztek. Az anyai NOAEL 3 mg/ttkg-os és 1 mg/ttkg-os dózisonál volt. Fejlődési NOAEL-t nem azonosítottak. 0,1 mg/ttkg dózisonál a  $C_{max}$ - és kumulatív AUC-értékek alapján a szabad aflibercept szisztémás expozíciója 17-szer illetve 10-szer magasabb volt, ha ezeket az értékeket összehasonlították az emberekénél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel.

A férfi és női termékenységre kifejtett hatásokat egy majmokkal végzett, 6 hónapos vizsgálatban tárták fel, amelynek során intravénásan, 3-30 mg/ttkg-os dózistartományban alkalmaztak afliberceptet. A menstruáció elmaradását vagy rendszertelenné válását összefüggésbe hozták a női reprodukciós hormonszintek változásával, továbbá a spermiumok morfológiájának és motilitásának változását észlelték az összes dózisszint esetén. A 3 mg/ttkg-os intravénás adagot követően észlelt szabad aflibercepttel kapcsolatos  $C_{max}$ - és AUC-értékek alapján a szisztémás expozíció körülbelül 4900-szor és 1500-szor magasabb volt, mint az emberekénél a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően megfigyelt expozíció. Az összes változás reverzibilis volt.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

poliszorbát 20 (E 432)  
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (a pH beállításához)  
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (a pH beállításához)  
nátrium-klorid  
szacharóz  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A bontatlan buborékcsoomagolást legfeljebb 24 óráig lehet a hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni. A buborékcsoomagolás felbontása után aseptikus körülmények között járjon el!

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Oldat előretöltött fecskendőben (I-es típusú üveg), amely adagjelző vonal jelöléssel, dugattyúfedővel (elasztomer gumi), valamint Luer-zárás adapterrel és védőkupakkal (elasztomer gumi) van ellátva. A kinyerhető térfogat előretöltött fecskendőnként legalább 0,09 ml. Kiszerelés: 1 darab előretöltött fecskendő.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri alkalommal, egy szem kezelésére használatos. Az előretöltött fecskendő többszöri adagolású alkalmazása növelheti a kontamináció és a későbbi fertőzések kockázatát.

A steril, előretöltött fecskendő buboréksomagolását ne nyissa ki a tiszta, beadásra szolgáló helyiségen kívül. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az előretöltött fecskendő a felnőtt betegek esetén ajánlott 2 mg aflibercept-adagnál (megfelel 0,05 ml oldatos injekciónak) és a koraszülött csecsemők esetén ajánlott 0,4 mg adagnál (megfelel 0,01 ml oldatos injekciónak) többet tartalmaz. Lásd az alábbi „Használat felnőtteknél” és „Használat gyermekeknél” fejezeteket.

Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést, vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja ki.

Az intravitrealis injekciózáshoz 30 G × ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni.

### ***Az előretöltött fecskendőre vonatkozó használati utasítás***

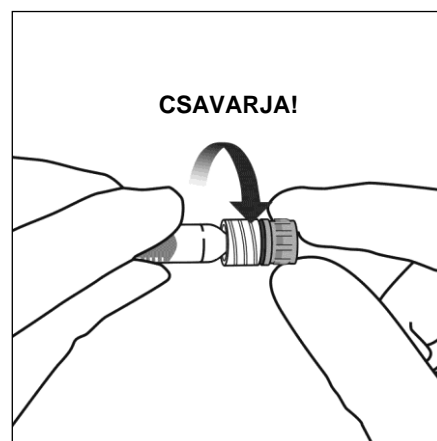
#### ***Használat gyermekeknél***

Az előretöltött fecskendő koraszülött csecsemőknél történő alkalmazására való előkészítéséhez kövesse az alábbi 1. és 2. lépéseket, majd kövesse a PICLEO gyermekgyógyászati adagolóeszköz dobozában lévő használati útmutatót.

#### ***Használat felnőtteknél***

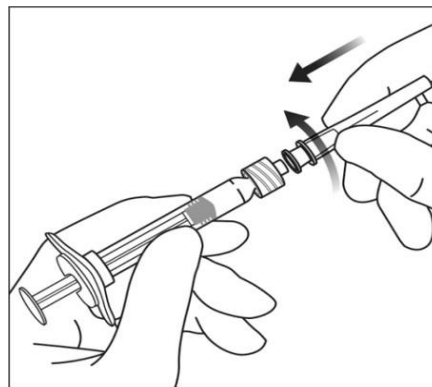
Az előretöltött fecskendő felnőtteknél történő alkalmazására való előkészítéséhez kövesse az alábbi lépéseket.

1. Amikor készen áll az Eylea beadására, nyissa ki a dobozt, és vegye ki a sterilizett buboréksomagolást. Óvatosan nyissa fel a buboréksomagolást, és közben biztosítsa, hogy a tartalma steril maradjon. Az összeillesztésig tartsa a fecskendőt a steril tálcán.
2. Aszeptikus technika alkalmazásával vegye ki a fecskendőt a sterilizett buboréksomagolásból.
3. A fecskendő kupakjának eltávolításához tartsa a fecskendőt az egyik kezében, míg a másik kezének hüvelyk- és mutatóujjával fogja meg a fecskendő kupakját. Figyelem! A fecskendő kupakját le kell csavarni! (Ne pattints!).

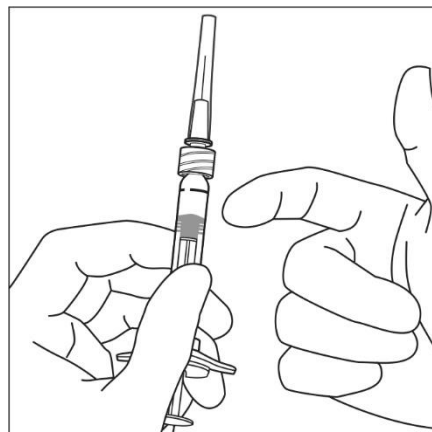


4. Ne húzza vissza a dugattyút, hogy ne kerüljön veszélybe a készítmény sterilitása!

5. Aszeptikus technika alkalmazásával óvatosan csavarja rá az injekciós tűt a fecskendő végének Luer-zárjára.

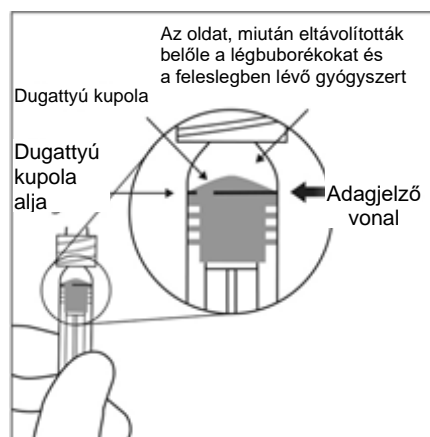
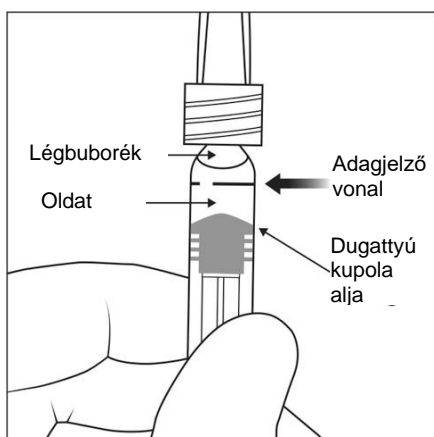


6. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.



7. A felesleges térfogatot el kell távolítani a beadás előtt. Távolítsa el az összes buborékot, valamint **nyomja ki a feleslegben lévő gyógyszert oly módon, hogy a dugattyút lassan tolja előre addig, amíg a dugattyú kupolájának alja (nem a teteje) egyvonalba kerül a fecskendőn lévő adagjelző vonallal** (ez megfelel 0,05 ml-nek, azaz 2 mg afliberceptnek).

**Megjegyzés:** A dugattyú pontos helyzetbe állítása nagyon fontos, mivel a nem megfelelő dugattyú helyzet az előírt adagnál több, vagy kevesebb mennyiség beadásához vezethet.



8. Injektáláskor óvatosan és változatlan nyomással tolja előre a dugattyút. Ne fejtse ki további nyomóerőt, miután a dugattyú elérte a fecskendő alját. **Ne adja be a fecskendőben látható maradék oldatot.**
9. Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. Az előretöltött fecskendő többszöri adagolása alkalmazása növelheti a kontamináció és a későbbi fertőzések kockázatát.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/797/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély kiadásának dátuma: 2012. november 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. július 13.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció, injekciós üvegben

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos injekció 40 mg afliberceptet\* tartalmaz milliliterenként.

A kinyerhető térfogat injekciós üvegenként legalább 0,1 ml, amely legalább 4 mg afliberceptnek felel meg. Ez egyszeri hasznos adagként 0,05 ml beadását teszi lehetővé, amely 2 mg afliberceptet tartalmaz.

\*Fúziós fehérje, amely a humán VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza, és amelyet kínai hörcsög K1 petefészeksejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Az oldat átlátszó, színtelen vagy halványsárga és izoozmotikus.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Eylea felnőtteknél a következők kezelésére javallott:

- neovasculáris (nedves) időskori macula-degeneratio (AMD) (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés retinalis vena occlusio (RVO – retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében kialakult macula oedema miatt (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés diabeteses macula oedema (DMO) következtében (lásd 5.1 pont),
- myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV) miatti látásromlás (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Eylea kizárólag intravitrealis injekciózásra használható.

Az Eylea-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

#### Adagolás

##### *Nedves AMD*

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.

Az Eylea-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, három egymást követő adagig, a kezelési intervallum ezután 2 havonta egy injekció.

A látási és/vagy anatómiai eredményeket figyelembe véve a kezelőorvos döntése alapján, a kezelés időintervalluma megtartható 2 havi ismétlődő kezelésként vagy a továbbiakban a kiterjesztett

adagolási rend („treat-and-extend”) szerint növelhető, amelyben az injekciók beadása között eltelt időtartamot 2 vagy 4 hetes emelésekkel növelik mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények állandóak maradnak. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően kell csökkenteni.

Az egyes injekciók beadása között nincs szükség ellenőrző vizsgálatra. Azonban a kezelőorvos döntése alapján az ellenőrző vizsgálatok gyakoribbak lehetnek, mint az injekció beadások.

Négy hónapot meghaladó vagy 4 hétnél rövidebb kezelési időintervallummal nem végeztek vizsgálatokat (lásd 5.1 pont).

*Macula oedema RVO (retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében*

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.  
A kezdő injekciót követően a kezelést havonta egyszer adják. Két adag beadása közötti intervallum nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Amennyiben a látási és anatómia eredmények azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezelésből, az Eylea alkalmazását abba kell hagyni.

A havonta egyszer történő kezelést a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel. Három vagy több egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

A kezelés ezt követően a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint folytatható, a kezelések közötti időszak fokozatos növelésével mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények stabilak maradnak, azonban a rendelkezésre álló adatok nem elegendőek ahhoz, hogy következtetni lehessen a kezelések közötti intervallumok hosszára. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések közötti intervallumot ennek megfelelően csökkenteni kell.

A monitorozást és a kezelési rendet a kezelőorvosnak kell a beteg kezelésre adott egyéni válaszreakciója alapján meghatározni.

A betegségaktivitás monitorozásának része lehet a klinikai vizsgálat, valamint a funkcionális vagy képalkotó módszerek alkalmazása (pl. optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

*Diabetese macula oedema*

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.

Az Eylea-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, öt egymást követő adagig, amelyet aztán 2 havonta egy injekció beadása követ.

A látási és/vagy anatómiai eredmények orvosi értékelése alapján a kezelések közötti időintervallum fenntartható 2 haviként vagy személyre szabható, például kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint, amelyben a kezelések között eltelt időtartamot általában alkalmanként 2 héttel növelik a stabil látási és/vagy anatómiai eredmények fenntartása érdekében. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 4 hónapnál hosszabb, kezelések közötti időintervallumokra vonatkozóan. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően csökkenteni kell. A 4 hétnél rövidebb injekciós kezeléseket közötti időintervallumokat nem vizsgálták (lásd 5.1 pont).

Az ellenőrzések gyakoriságát a kezelőorvosnak kell meghatározni.

Ha a látási és anatómiai eredmények alapján a betegnek nem származik előnye a kezelés folytatásából, az Eylea-kezelést abba kell hagyni.

### *Myopia okozta choroidealis neovascularisatio*

Az Eylea ajánlott adagja 2 mg aflibercept egyszeri intravitrealis injekcióban, amely 0,05 ml-nek felel meg.

További adagok adhatók, ha a látási és/vagy az anatómiai eredmények alapján a betegség továbbra is fennáll. A kiújulás ugyanúgy kezelendő, mint az újonnan megnyilvánuló betegség.

Az ellenőrzések gyakoriságát a kezelőorvosnak kell meghatározni.

A két dózis között eltelt idő nem lehet rövidebb egy hónapnál.

### Különleges betegcsoportok

#### *Máj- és/vagy vesekárosodás*

Az Eylea-val nem végeztek specifikus vizsgálatokat máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az Eylea adagjának módosítása lenne szükséges ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

#### *Idősek*

Különleges megfontolások nem szükségesek. DMO-ban szenvedő, 75 évesnél idősebb betegekkel kevés a tapasztalat.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Az Eylea-nak gyermekek esetében a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV javallatokra nincs releváns alkalmazása.

### Az alkalmazás módja

Az intravitrealis injekciózást ebben jártas szakorvosnak kell végeznie az egészségügyi normáknak és a vonatkozó irányelveknek megfelelően. Általánosságban elmondható, hogy megfelelő anesztéziát és aszepszist kell biztosítani, beleértve a széles spektrumú mikrobicid anyagok lokális alkalmazását is (pl. povidon-jodid a szem körüli bőrön, a szemhéjon és a szemfelszínen). A sebészi kézfertőtlenítés, steril kesztyű, steril kendő és steril szemhéj terpesztő (speculum vagy egyenértékű műszer) alkalmazása javasolt.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött, az üvegtestbe kell szúrni, elkerülve a vízszintes meridiánt, a bulbus középpontja felé irányítva. Ezután kerül beadásra a 0,05 ml injekciós térfogat; az egymást követő injekciókat különböző sclera-pontokon kell beszúrni.

Közvetlenül az intravitrealis injekciózás után ellenőrizni kell, hogy nem emelkedett-e a beteg szemnyomása. Ennek megítélésére alkalmas módszer a látóidegfő (papilla) perfúziójának vizsgálata vagy tonometria végzése. Amennyiben szükséges, a paracentesishez használatos steril műszereknek rendelkezésre kell állniuk.

Az intravitrealis injekciózást követően a beteget tájékoztatni kell, hogy haladéktalanul jelezze, ha endophthalmitisre utaló tünetet észlel (pl. szemfájdalom, vörös szem, fénykerülés, homályos látás).

Minden egyes injekciós üveget csakis egyetlen szem kezelésére szabad alkalmazni. Az injekciós üveg többszöri adagolását alkalmazása növelheti a kontamináció és a későbbi fertőzések kockázatát.

Az injekciós üveg az ajánlott 2 mg aflibercept-adagnál (megfelel 0,05 ml oldatos injekciónak) többet tartalmaz. Az injekciós üveg kinyerhető térfogata az a mennyiség, amely felszívható az injekciós

üvegből, de nem használandó fel teljesen. Az Eylea injekciós üvegből kinyerhető térfogat legalább 0,1 ml. **A többletmennyiséget az ajánlott dózis beadása előtt ki kell nyomni** (lásd 6.6 pont).

Az injekciós üveg teljes mennyiségének beadása túladagoláshoz vezethet. Ahhoz, hogy a többletmennyiséggel a légbuborékok is távozzanak, lassan nyomja be a dugattyút, **amíg a dugattyú sík pereme egyvonalba ér a fecskendőn lévő, 0,05 ml-t jelző vonallal** (ez megfelel 0,05 ml-nek, azaz 2 mg afliberceptnek) (lásd 4.9 és 6.6 pont).

Az injekciózást követően megmaradt készítményt ki kell dobni.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésével kapcsolatban lásd a 6.6 pontot.

### 4.3 Ellenjavallatok

Az aflibercept hatóanyaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység.

Aktív vagy gyanított ocularis vagy periocularis fertőzés.

Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

#### Az intravitrealis injekciózással összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciózást, beleértve az Eylea beadását is, összefüggésbe hozták endophtalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmatoген retinaleválás, retinaszakadás és iatrogen traumás szürkehályog kialakulásával (lásd 4.8 pont). Az Eylea beadásakor mindig megfelelő aszeptikus injekciós technikát kell alkalmazni. Ezenkívül a gyógyszer alkalmazása utáni héten a beteget monitorozni kell az esetlegesen kialakuló fertőzés korai kezelésének biztosítása érdekében. A beteget utasítani kell, hogy haladéktalanul számoljon be minden tünetről, amely endophtalmitisre vagy bármely itt felsorolt állapotra utalhat.

Az injekciós üveg az ajánlott 2 mg aflibercept-adagnál (megfelel 0,05 ml oldatos injekciónak) többet tartalmaz. A többlettérfogatot az ajánlott dózis beadása előtt el kell távolítani (lásd 4.2 és 6.6 pont). Az intravitrealis injekciózást – ideértve az Eylea beadását is – követő 60 percen belül az intraocularis nyomás emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Különleges elővigyázatossággal kell eljárni rosszul kontrollált glaucomában szenvedő betegeknél (az Eylea beadása tilos, amíg az intraocularis nyomás  $\geq 30$  Hgmm). Minden esetben ellenőrizni kell mind a szemnyomást, mind a látóidegfő perfúzióját, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

#### Immunogenitás

Mivel ez egy terápiás fehérje, az Eylea-val szemben felléphet immunreakció (lásd 4.8 pont). A betegeknél el kell magyarázni, hogy jelezzék, ha intraocularis gyulladás bármely jelét vagy tünetét észlelik, pl. fájdalom, fénykerülés vagy vörösség, amelyek a túlérzékenységre utaló klinikai jelek lehetnek.

#### Szisztémás hatások

VEGF gátlók intravitrealis injekcióját követően jelentettek szisztémás mellékhatásokat, beleértve nem szemészeti haemorrhagiákat és arteriális thromboemboliás eseményeket és fennáll az elméleti kockázata, hogy ezek összefüggésben vannak a VEGF gátlással. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknek a kórelőzményében a megelőző



6 hónapban stroke, átmeneti ischaemiás rohamok, illetve myocardialis infarctus szerepel. Ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

#### Egyéb

Mint minden más, az AMD-re, a CRVO-ra, a BRVO-ra, a DMO-ra és a myopia okozta CNV-re alkalmazott anti-VEGF kezelés esetén, itt is érvényesek az alábbiak:

- Mindkét szemnél egyidejűleg alkalmazott Eylea-kezelés biztonságosságát és hatásosságát szisztematikusan nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Megnövelheti a szisztémás expozíciót, amely fokozhatja a szisztémás nemkívánatos események kockázatát, amennyiben egyidejűleg bilaterális kezelésre kerül sor.
- Más anti-VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) készítménnyel történő együttes alkalmazás.  
Nem áll rendelkezésre adat az Eylea és más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszer együttes alkalmazásával kapcsolatban.
- A nedves AMD kezelésére alkalmazott anti-VEGF kezelés után jelentkező retinalis pigment epithelium szakadás kialakulásának rizikófaktorai közé tartozik a kiterjedt és/vagy magas, retinalis pigment epithelium leválás. Az Eylea terápia megkezdésekor elővigyázatossággal kell eljárni azon betegeknél, akik a retinalis pigment epithelium szakadása szempontjából fenti rizikófaktorokkal rendelkeznek.
- A kezelést nem szabad alkalmazni rhegmatoген retinaleválásban, illetve 3-as vagy 4-es stádiumú maculalyukak esetén.
- Retinaszakadás esetén az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni, amíg a szakadást megfelelően helyre nem állították.
- Az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni a következő tervezett kezelés előtt abban az esetben, ha:
  - o a BCVA (best-corrected visual acuity; legjobb korrigált látásélesség) legalább 30 betűvel romlott a legutóbb mért látásélességhez képest.
  - o subretinalis vérzés jelentkezik, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe  $\geq$  a lézió teljes területének 50%-a.
- Az adagot nem szabad beadni elvégzett vagy tervezett intraocularis műtétet megelőző vagy az azt követő 28 napon belül.
- Az Eylea-t nem szabad terhesség alatt használni kivéve, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat (lásd 4.6 pont).
- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.6 pont).
- Kevés tapasztalat áll rendelkezésre ischaemiás, CRVO-ban és BRVO-ban szenvedő betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél irreverzibilis funkcionális látásvesztés klinikai tünetei észlelhetők, a kezelés nem ajánlott.

#### Betegcsoportok korlátozott adattal

Csak korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre azoknak a betegeknél a kezelésével kapcsolatban, akiknél 1-es típusú diabetes miatt alakult ki DMO, akiknek a HbA1C értéke 12% feletti, valamint akik proliferatív diabeteses retinopathiában szenvednek.

Az Eylea-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív szisztémás fertőzés zajlott vagy egyidejűleg más szembetegségük is fennállt, mint például retinaleválás vagy maculalyuk. Szintén nincs tapasztalat nem beállított hypertóniában szenvedő diabeteses betegek Eylea-kezelésével kapcsolatban. Az ilyen betegek kezelésénél a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a vonatkozó információ hiányát.

Myopia okozta CNV-ben nincs tapasztalat az Eylea-val a nem ázsiai származású betegek, a myopiás CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek, illetve az extrafovealis léziókkal rendelkező betegek kezelésének vonatkozásában.

#### A segédanyagokkal kapcsolatos információk

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységeként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az Eylea mellett kiegészítésként alkalmazott verteporfin fotodinámiás kezelést (PDT) nem vizsgálták, így nem áll rendelkezésre biztonságossági profil.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.4 pont).

### Terhesség

Az aflibercept terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek embriófötális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Bár a szisztémás expozíció ocularis alkalmazást követően nagyon alacsony, az Eylea-t nem szabad a terhesség során alkalmazni, kivéve, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat.

### Szoptatás

Nagyon korlátozott mennyiségű humán adat alapján az aflibercept kis mennyiségben kiválasztódhat a humán anyatejbe. Az aflibercept egy nagy fehérjemolekula, és így a csecsemő szervezetébe felszívódó hatóanyag mennyisége várhatóan minimális lesz. Az aflibercept szoptatott újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert.

Óvintézkedésként az Eylea alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

### Termékenység

A magas szisztémás expozícióval végzett állatkísérletes eredmények azt jelzik, hogy az aflibercept csökkentheti a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont). A nagyon alacsony szisztémás expozícióval járó ocularis alkalmazást követően nem várhatók ilyen hatások.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Eylea injekció kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel átmeneti látászavar léphet fel az injekcióval vagy a szemvizsgálattal kapcsolatosan. A betegeknek nem szabad gépjárművet vezetni vagy gépeket üzemeltetni, amíg a látásuk kielégítő mértékben helyre nem áll.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Nyolc III. fázisú vizsgálat során összesen 3102 beteg alkotta a biztonságossági populációt. E betegek közül 2501-et kezeltek az ajánlott 2 mg-os dózissal.

Az injekciós eljárással kapcsolatos súlyos, a vizsgálati szerrel kezelt szemben jelentkező, ocularis mellékhatás – az 1900 intravitrealis Eylea injekcióból – kevesebb mint 1-nél fordult elő, és ezek közé tartozott a vakság, endophthalmitis, retinaválás, traumás cataracta, cataracta, üvegtesti vérzés, üvegtestleválás és az emelkedett intraocularis nyomás (lásd 4.4 pont).

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatás (az Eylea-val kezelt betegek legalább 5%-ánál) a conjunctivalis vérzés (25%), a retinabevérzés (11%), a csökkent látásélesség (11%), a szemfájdalom (10%), cataracta (8%), az emelkedett intraocularis nyomás (8%), az üvegtestleválás (7%) és az üvegtesti homályok (7%).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább feltüntetett biztonságossági adatok magukban foglalják a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, DMO és a myopia okozta CNV indikációban végzett, nyolc, III. fázisú vizsgálat során észlelt összes mellékhatást, amelyek lehetségesen oki kapcsolatban állhattak az injekciózással vagy a gyógyszerrel.

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi szabályoknak megfelelő gyakorisági csoportok szerint vannak felsorolva:

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**1. táblázat:** A kezelés során jelentkező összes gyógyszer mellékhatás, amit a III. fázisú vizsgálatokban résztvevő betegeknél (a nedves AMD, CRVO, BRVO, DMO és myopia okozta CNV indikációban végzett, III. fázisú vizsgálatok összevont adatai) vagy a forgalomba hozatalt követően jelentettek

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>			Túlérzékenység ***	
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	Csökkent látásélesség, Conjunctiva vérzés, Retinabevérzés, Szemfájdalom	A retinalis pigment epithelium szakadása*, A retinalis pigment epithelium leválása, Retina degeneratio, Üvegtesti vérzés, Cataracta, Cataracta corticalis, Nuclearis cataracta, Subcapsularis cataracta, Cornea erosio, Cornea abrasio, Emelkedett intraocularis nyomás, Homályos látás, Üvegtesti homályok, Üvegtesti hátsó határhártya leválás, Az injekció beadási helyén fellépő fájdalom, Idegentest érzés a szemben, Fokozott könnyezés, Palpebralis oedema, Az injekció beadási helyén fellépő vérzés, Keratitis punctata, Conjunctiva hyperaemia, Ocularis hyperaemia	Endophthalmitis **, Retinaleválás, Retinaszakadás, Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, A szemlencse elhomályosodása, Cornea epithelium defectus, Az injekció beadási helyén fellépő irritáció, Rendellenes érzés a szemben, Szemhéj-irritáció, Elülső csarnoki tárgulat, Cornea oedema	Vakság, Traumás cataracta, Vitritis, Hypopyon

\* Nedves AMD-vel ismertén összefüggésbe hozható állapotok. Kizárólag a nedves AMD vizsgálatokban volt megfigyelhető.

\*\* Pozitív és negatív tenyésztésű endophthalmitis

\*\*\* A forgalomba hozatalt követően jelentett túlérzékenységi reakciók, beleértve a kiütést, pruritust, urticariát és a súlyos anafilaxiás/anaphylactoid reakciók izolált eseteit is.

#### *Egyes kiválasztott mellékhatások leírása*

A nedves AMD III. fázisú klinikai vizsgálataiban gyakrabban fordult elő conjunctiva bevértés, azoknál a betegeknél, akik antitrombotikus kezelést kaptak. Ez a gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az Eylea-val kezelt betegeknél.

Az arteriális thromboemboliás események (ATE) olyan nemkívánatos események, amelyek lehetségesen összefüggnek a szisztémás VEGF-gátlással. A VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazása után fennáll az arteriális thromboemboliás események -mint a stroke és a myocardialis infarctus- kialakulásának elméleti kockázata.

Az arteriás thromboemboliás események alacsony incidenciával voltak megfigyelhetők az Eylea-val végzett klinikai vizsgálatok alatt AMD-s, DMO-s, RVO-s és myopia okozta CNV-s betegeknel. Ezen indikációkban jelentős különbség nem volt megfigyelhető az aflibercepttel kezelt és a komperátor csoport között.

Mint minden terápiás fehérjénél, így az Eylea-nál is fennáll az immunogenitás lehetősége.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A klinikai vizsgálatok során havi rendszerességgel legfeljebb 4 mg-os adagot alkalmaztak, és kivételes esetekben előfordult túlادagolás 8 mg-os adaggal.

Nagyobb injekciós térfogattal történő túlادagolás megnövelheti az intraocularis nyomást. Ezért túlادagolás esetén az intraocularis nyomást ellenőrizni kell, és ha a kezelőorvos szükségesnek ítéli, akkor megfelelő kezelést kell kezdeni (lásd 6.6 pont).

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények / Érképződés elleni szerek, ATC kód: S01LA05

Az aflibercept olyan rekombináns fúziós fehérje, amely a humán VEGF receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeiből áll, melyeket a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolnak.

Az afliberceptet kínai hörcsög K1 petefészeksejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítják elő.

Az aflibercept olyan oldékony „csali” receptorként viselkedik, amely nagyobb affinitással kötődik a VEGF-A-hoz és PlGF-hez, mint azok természetes receptorai, ezáltal képes gátolni ezeknek a rokon VEGF receptoroknak a kötődését és aktiválódását.

#### Hatásmechanizmus

A vascularis endothelialis növekedési faktor A (VEGF-A) és a placentalis növekedési faktor (PlGF) az angiogén faktorok VEGF családjának tagjai, amelyek erős mitogén, kemotaktikus és vascularis permeabilitási faktorokként viselkednek az endothel sejtek számára. A VEGF az endothel sejtek felszínén található két, tirozin-kinázzal kapcsolt receptoron, a VEGFR-1-en és a VEGFR-2-n keresztül fejti ki hatását. A PlGF csak a VEGFR-1-hez kötődik, amely a leukocyták felszínén is megtalálható. Ezen receptoroknak a VEGF-A általi túlzott aktivációja kóros neovascularisatiót és túlzott mértékű vascularis permeabilitást eredményezhet. A PlGF szinergizmusban hathat a VEGF-A-val ezekben a

folyamatokban, továbbá az is ismert, hogy ez az anyag elősegíti a leukocyták infiltrációját és a vascularis gyulladásos folyamatokat.

### Farmakodinámiai hatások

#### *Nedves AMD*

A nedves AMD kóros chorioidealis neovascularisációval (CNV) jellemezhető. A vér- és folyadékszivárgás a CNV-ből retina megvastagodást vagy oedemát és/vagy sub-/intraretinalis vérzést okozhat, amely az éleslátás romlását eredményezi.

Az Eylea-val kezelt betegeknél (egy injekció havonta, három egymást követő hónapig, amelyet azután minden 2. hónapban egy injekció követ) a centrális retina megvastagodása (CRT) a kezelés megkezdése után hamar mérséklődött, és a CNV-s lézió átlagos mérete is csökkent, amely megfelelt a havonta adott 0,5 mg ranibizumabbal kapott eredményeknek.

A VIEW1 vizsgálat során, optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálva, a CRT átlagosan csökkent (az 52. héten vizsgálva -130 mikron a minden második hónapban 2 mg Eylea-t kapó csoportban, illetve -129 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). Az 52. heti időpontban a VIEW2 vizsgálatban szintén átlagosan csökkenést mutatott a CRT OCT-vel mérve (-149 mikron a minden második hónapban 2 mg Eylea-t kapó csoportban, illetve -139 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). A CNV méretének csökkenése és a CRT mérséklődése általánosságban véve megmaradt a vizsgálatok második évében is.

Az ALTAIR vizsgálatot a korábban nem kezelt, nedves AMD-ben szenvedő, japán betegek körében folytatták, amely hasonló eredményeket mutatott, mint a VIEW vizsgálat. Mindkét vizsgálatban a betegek a kezdeti 3 hónapban havonta 2 mg Eylea injekciót kaptak, ezután két hónap elteltével egy újabb injekciót, majd előre meghatározott kritériumok alapján a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint folytatódott a kezelés különböző, de maximum 16 hetes időintervallumokkal (2 vagy 4 hetes módosításokkal). Az 52. héten optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálva a centrális retina megvastagodása (CRT) átlagosan csökkent, a 2 hetes módosításokkal kezelt csoportban -134,4 mikronnal, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban -126,1 mikronnal. Az 52. héten azoknak a betegeknél az aránya, akiknél az optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálat nem mutatott ki folyadékot a 2 hetes módosításokkal kezelt csoportban 68,3% és a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban 69,1% volt. A CRT-csökkenés általában megmaradt mindkét kezelési karon az ALTAIR vizsgálat második évében.

Az ARIES vizsgálat a kezdeti 3 db, havonta adott injekció és ezt követően 2 hónappal később adott 1 db injekció után azonnal indított Eylea 2 mg kiterjesztett adagolási rend non-inferioritásának bizonyítására irányult az egy éves kezelés után indított kiterjesztett adagolási renddel szemben. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat során legalább egyszer szükség volt nyolchetenkéntinél (Q8) gyakoribb adagolásra, a CRT magasabb maradt, azonban az átlagos CRT-csökkenés a vizsgálat kezdetétől a 140. hétre -160,4 mikron volt, hasonlóan a Q8 vagy annál ritkábban kezelt betegek esetében.

#### *Macula oedema CRVO és BRVO következtében*

CRVO és BRVO során retina ischaemia alakul ki, melynek következtében VEGF szabadul fel, ami ezt követően destabilizálja a szoros sejtkapcsolatokat és elősegíti az endotél sejtek proliferációját. A VEGF up-regulációja a vér-retina-gát károsodásával, megnövekedett vascularis permeabilitással, retina ödémával és neovascularisációs komplikációkkal jár.

Hat egymást követő hónapig 2 mg Eylea-val kezelt betegeknél konzisztens, gyors és robusztus morfológiai válasz volt megfigyelhető (centrális retina vastagságban [CRT-ben] mért javulást alapul véve). A 24. héten a CRT csökkenése mindhárom vizsgálatban statisztikailag magasabb volt, mint a kontroll esetén (COPERNICUS vizsgálat CRVO-ban: 457 mikrométer vs -145 mikrométer;

GALILEO vizsgálat CRVO-ban: -449 mikrométer vs -169 mikrométer; VIBRANT vizsgálat BRVO-ban: -280 mikrométer vs. -128 mikrométer).

Ez a CTR-csökkenés a vizsgálat megkezdésétől minden egyes vizsgálat végéig fennmaradt: a COPERNICUS vizsgálatban a 100. hétig; a GALILEO vizsgálatban a 76. hétig; a VIBRANT vizsgálatban az 52. hétig.

### *Diabeteses macula oedema*

A diabeteses macula oedema a diabeteses retinopathia következménye és fokozott érpermeabilitás és a retina kapillárisainak károsodása jellemző, amelyek következtében látásélesség-csökkenés léphet fel.

Az Eylea-val kezelt betegeknél, akiknek a többségét 2-es típusú diabeteses betegként osztályozták, gyors és erőteljes morfológiai választ észleltek (CRT-ben, DRSS pontszámban).

A VIVID<sup>DMO</sup> és a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatban statisztikailag szignifikáns nagyobb mértékű átlagos csökkenés volt megfigyelhető az 52. héten a CRT-ben a kiinduláshoz képest az Eylea-val kezelt betegek esetében összehasonlítva a lézer kontrollal -192,4 mikron, illetve -183,1 mikron volt a 8 hetente alkalmazott 2 mg (2Q8) Eylea-csoportokban, és -66,2 mikron, illetve -73,3 mikron a kontroll csoportokban. A csökkenés a VIVID<sup>DMO</sup> és a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatokban a 100. héten is megmaradt, rendre -195,8 mikron és -191,1 mikron a 8 hetente alkalmazott 2 mg Eylea-csoportokban és -85,7 mikron, illetve -83,9 mikron a kontroll csoportokban.

A VIVID<sup>DMO</sup> és a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatban a diabeteses retinopathia tünetpontszámában (DRSS) bekövetkezett legalább 2 fokozatnyi javulást értékelték előre meghatározott módon. A DRSS-pontszám a VIVID<sup>DMO</sup> vizsgálatban a betegek 73,7%-ánál, míg a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatban a betegek 98,3%-ánál volt értékelhető. Az 52. hétre az Eylea 2Q8-csoportokban rendre a betegek 27,7%-ánál, illetve 29,1%-ánál, a kontroll csoportokban pedig 7,5%-ánál, illetve 14,3%-ánál tapasztaltak legalább 2 fokozatnyi javulást a DRSS-ban. A 100. héten ugyanezek a százalékos arányok az Eylea 2Q8 csoportokban 32,6% és 37,1%, a kontroll csoportokban pedig 8,2% és 15,6% voltak.

A VIOLET vizsgálatban az Eylea 2 mg három különböző adagolási rendjét hasonlították össze DMO terápiájában egy legalább 1 évig tartó, állandó időközökben végzett kezelést követően: a kezeléseket 5 egymást követő havi dózissal indították, amelyet 2 havonta történő adagolás követett. A vizsgálat 52. és 100. hetében, vagyis a vizsgálat második és harmadik évében a CRT átlagos változása klinikailag hasonló volt a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”, 2T&E), a *pro re nata* (2PRN) és a 2Q8 karokon; a CRT-változás értéke számszerűen az 52. héten -2,1; 2,2 és -18,8 mikron, a 100. héten pedig 2,3; -13,9 és -15,5 mikron volt.

### *Myopia okozta choroidealis neovascularisatio*

A myopia okozta *choroidealis* neovascularisatio (myopia okozta CNV) a patológiás myopiában szenvedő felnőttek látáscsökkenésének gyakori oka. A Bruch-membrán rupturái következtében zajló sebgyógyulási folyamat miatt alakul ki, és a patológiás myopiában előforduló szövődmények közül ez veszélyezteteti leginkább a látást.

A MYRROR vizsgálatban Eylea-val kezelt betegeknél (egy injekciót adtak a terápia kezdetén, és egy újabb injekciót abban az esetben, ha a betegség perzisztált vagy kiújult), az OCT-vel mért CRT röviddel a kezelés megkezdése után csökkent az Eylea-nak kedvezve a 24. héten (-79 mikron a 2 mg Eylea-val kezelt csoportjában és -4 mikron a kontrollcsoportban), amely csökkenés a 48. héten is fennmaradt. Ezen felül a CNV laesiók átlagos mérete is csökkent.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### *Nedves AMD*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát nedves AMD-ben szenvedő betegeknél, két randomizált, több vizsgáló helyen végzett, kettősen maszkolt, aktív kontrollos vizsgálatok (VIEW1 és VIEW2) során értékelték: mindösszesen 2412 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság

szempontjából (1817 beteg kapott Eylea-t). A betegek életkora 49 és 99 év között mozgott, az átlagéletkor 76 év volt. Ezekben a klinikai vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 89%-a (1616/1817) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 63%-a (1139/1817) volt 75 éves vagy idősebb.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1:1 arányban randomizálták a 4 adagolási csoport valamelyikébe.

- 1) Kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente alkalmazott 2 mg Eylea (Eylea 2Q8);
- 2) 4 hetente alkalmazott 2 mg Eylea (Eylea 2Q4);
- 3) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg Eylea (Eylea 0,5Q4); és
- 4) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg ranibizumab (ranibizumab 0,5Q4).

A vizsgálatok második évében a betegek továbbra is a kezdeti randomizációnak megfelelő hatásérősséget kapták, de az adagok ütemezését a látási és anatómiai eredményeknek megfelelően módosították, figyelembe véve azt, hogy a protokoll meghatározása szerint, az egyes adagok közötti időintervallum legfeljebb 12 hét lehetett.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt a protokoll szerinti csoportban, akik megőrizték a látásélességüket, azaz az 52. héten vizsgálva kevesebb mint 15 betűt veszítettek a látásélességükből a kiindulási értékhez képest.

A VIEW1 vizsgálat 52. hetén az Eylea 2Q8 kezelési csoportban lévő betegek 95,1%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a.

A VIEW2 vizsgálat 52. hetén az Eylea 2Q8 kezelési csoportban lévő betegek 95,6%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a. Az Eylea-ról mindkét vizsgálatban bebizonyosodott, hogy nem rosszabb, és klinikailag egyenértékű a ranibizumab 0,5Q4 kezelési csoport kezelésével.

A két vizsgálat összevont elemzésének részletes eredményeit az alábbi 2. táblázatban és 1. ábrán tüntetjük fel.

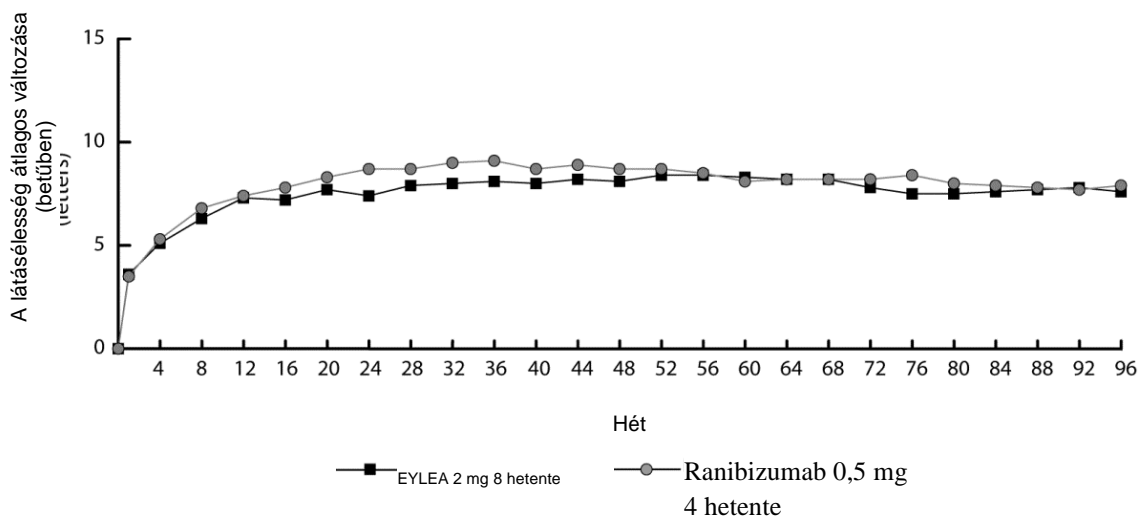


**2. táblázat:** Hatásmutatók az 52. héten (elsődleges elemzés) és a 96. héten; a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai<sup>B)</sup>

Hatásmutató	Eylea 2Q8 <sup>E)</sup> (kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente 2 mg Eylea) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (4 hetente 0,5 mg ranibizumab) (N = 595)	
	52. hét	96. hét	52. hét	96. hét
Az injekciók átlagos száma a kiindulástól	7,6	11,2	12,3	16,5
Az injekciók átlagos száma (52. héttől a 96. hétig)		4,2		4,7
A látásélességüket megőrző betegek aránya (< 15 betűvesztés a kiindulástól) (PPS <sup>A)</sup> )	95,33% <sup>B)</sup>	92,42%	94,42% <sup>B)</sup>	91,60%
Különbség <sup>C)</sup> (95%-os CI) <sup>D)</sup>	0,9% (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	0,8% (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Az ETDRS <sup>A)</sup> szerinti betűszámmal mért BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest	8,40	7,62	8,74	7,89
Különbség az LS <sup>A)</sup> átlag változásában (ETDRS betűk) <sup>C)</sup> (95%-os CI) <sup>D)</sup>	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Azon betegek aránya, akiknek ≥15 betűt javult a látása a kiinduláshoz képest	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Különbség <sup>C)</sup> (95%-os CI) <sup>D)</sup>	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

- <sup>A)</sup> BCVA: Legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)  
ETDRS: A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)  
LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga (Least square)  
PPS: Protokoll szerinti csoportokban
- <sup>B)</sup> Teljes elemzési csoport (FAS – Full Analysis Set), az utolsó megfigyelt érték továbbvitele (LOCF – Last Observation Carried Forward) minden elemzésre vonatkozóan, kivéve azon betegek arányát, akik az 52. héten vizsgálva megőrizték a látásélességüket PPS-ben
- <sup>C)</sup> A különbség úgy számítandó, hogy az Eylea-csoport értékéből kivonják a ranibizumab csoport értékét. A pozitív érték az Eylea-nak kedvez.
- <sup>D)</sup> A konfidenciaintervallumot (CI) normál közelítéssel számították
- <sup>E)</sup> A kezelés megkezdése után, három, havonta alkalmazott adaggal
- <sup>F)</sup> A konfidenciaintervallum teljes mértékben -10% felett van, amely jelzi, hogy az Eylea nem rosszabb a ranibizumabnál

**1. ábra:** A látásélesség átlagos változása  
a 96. héten a kiinduláshoz képest,  
a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai alapján



A VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatelemzése alapján, a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ-25) szerinti, előre meghatározott másodlagos végpont tekintetében klinikailag jelentős változásokat igazoltak az Eylea-val kapcsolatban, a ranibizumab-tól klinikailag jelentős különbség nélkül. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásnak felelt meg.

Ezen vizsgálatok második éve során, a hatásosság általánosságban véve megmaradt a 96. héten végzett utolsó értékelésig. A vizsgálatok második évében a betegek 2-4%-ának volt arra szüksége, hogy minden injekciót havonta megkapjanak és a betegek harmadának volt szüksége arra, hogy legalább egy injekciót csak egy hónapos kezelési intervallummal kapjanak.

A CNV átlagos területének csökkenése egyértelmű volt mindkét vizsgálat, minden adagolási csoportjában.

A hatásossági eredmények mindkét vizsgálat, minden értékelhető alcsoportjában (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, a lézió típusa, a lézió mérete), valamint az összevont elemzésben is egyezett a teljes populációval kapcsolatban kapott eredményekkel.

Az ALTAIR egy 96 hetes multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben 247, korábban nem kezelt nedves AMD-ben szenvedő japán beteg vett részt. A vizsgálat az Eylea hatásosságának és biztonságosságának értékelésére szolgál a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) alapján két eltérő módosítási időintervallummal kezelt csoport (2 hetes és 4 hetes) követésére.

Minden beteg havonta kapott 2 mg Eylea injekciót 3 hónapon keresztül, ezután két hónap elteltével kaptak egy újabb injekciót. A 16. héten a betegeket random módon, 1:1 arányban osztották két kezelési csoportba: 1) Eylea kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) 2 hetes módosításokkal és 2) Eylea kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) 4 hetes módosításokkal. A kezelési időintervallum hosszát a protokollban meghatározott látási és/vagy anatómiai kritériumok alapján csökkentették vagy növelték maximum 16 hétre mindkét csoportban.

Az elsődleges hatásossági végpont az 52. hétig a BCVA átlagos változása a kiindulási értékhez képest. A másodlagos hatásossági végpont azoknak a betegeknek az aránya, akik nem veszítettek legalább 15 betűt látásélességükből és azoknak a betegeknek az aránya, akiknek legalább 15 betűt javult a látása a kiindulási értékhez képest az 52. hétig.

A kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) karon a betegek 2 hetes módosításokkal kezelt csoportjában a látásélesség 9,0 betűt javult a kiindulási értékhez képest, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportjában 8,4 betűt javult az 52. héten (a legkisebb négyzetek átlagának különbsége a betűkben (95%-os CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA). Azoknak a betegeknek az aránya, akik nem veszítettek legalább 15 betűt, a két kezelési karon hasonló volt (96,7% a 2 hetes és 95,9% a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek legalább 15 betűt javult a látása 32,5% volt a 2 hetes, és 30,9% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban az 52. héten. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelések közötti intervallumot 12 hétre vagy még hosszabb időre nyújtották, 42,3% volt a 2 hetes és 49,6% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban. Továbbá a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban a betegek 40,7%-nál 16 hetes kiterjesztett kezelési időintervallumot alkalmaztak. Az 52. hétig elvégzett utolsó vizsgálat során a legközelebbi kezelési időpont elérte vagy meghaladta a 12 hetet a 2 hetes csoportban a betegek 56,8%-ánál, a 4 hetes csoportban pedig 57,8%-nál.

A vizsgálat második évében általánosságban fennmaradt a hatásosság a 96. hétig elvégzett utolsó vizsgálatig, a 2 hetes módosításokkal kezelt betegek csoportjában átlagosan 7,6 betűt javult a látásélesség a kiindulási értékhez képest, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportjában 6,1 betűt. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelések közötti intervallumot 12 hétre vagy még hosszabb időre nyújtották, 56,9% volt a 2 hetes, és 60,2% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban. A 96. hetet megelőző utolsó vizsgálat során a legközelebbi kezelési időpont elérte vagy meghaladta a 12 hetet a 2 hetes csoportban a betegek 64,9%-ánál, a 4 hetes csoportban pedig 61,2%-nál. A kezelés második évében a betegek átlagosan 3,6 injekciót kaptak a 2 hetes csoportban és 3,7 injekciót a 4 hetes csoportban. A két éves kezelés alatt a betegek átlagosan 10,4 injekciót kaptak.

Az ocularis és szisztematikus biztonságossági profilok hasonlóak, mint amit a VIEW1 és a VIEW2 kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálatokban megfigyeltek.

Az ARIES vizsgálat egy 104 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrolllos vizsgálat volt, amelyben 269, korábban nem kezelt, nedves AMD-ben szenvedő beteg vett részt. A vizsgálat 3 egymást követő havi adag után 2 havi kezelési intervallummal indított kiterjesztett adagolási rend és az egy éves kezelés után indított kiterjesztett adagolási rend közötti hatásosságbeli non-inferioritást, valamint a biztonságosságot értékelte.

Az ARIES vizsgálat azt is vizsgálta, hogy a betegek hány százalékának volt szüksége 8 hetenkénti gyakoribb kezelésre a vizsgálatvezető döntése alapján. 269 beteg közül 62 beteg kapott legalább egyszer gyakoribb kezelést a vizsgálat során. Ezekkel a betegekkel folytatták a vizsgálatot és a vizsgálatvezető klinikai megítélése alapján kaptak kezelést, nem több, mint 4 hetenkénti gyakorisággal, és a kezelési intervallum később növelhető volt. A gyakoribb kezelésről hozott döntés után az átlagos kezelési intervallum 6,1 hét volt. A 104. heti BCVA alacsonyabb volt azoknál a betegeknek, akik a vizsgálat során legalább egyszer intenzívebb kezelést igényeltek, mint azoknál, akiknél erre nem volt szükség, és a BCVA átlagos változása  $+2,3 \pm 15,6$  betű volt a vizsgálat végére a kiindulási értékhez viszonyítva. A gyakoribb kezelésben részesülő betegek közül 85,5% megőrizte a látásélességét, azaz kevesebb mint 15 betűt veszített látásélességéből, és 19,4% látása legalább 15 betűt javult. A 8 hétnél gyakrabban kezelt betegek biztonságossági profilja hasonló volt a VIEW 1 és a VIEW 2 vizsgálat biztonságossági adataihoz.

### *Macula oedema CRVO következtében*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát CRVO következtében fellépő macula oedema-ban szenvedő betegeknél, két randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezelés-kontrollos vizsgálat során értékelték (COPERNICUS és GALILEO). Összesen 358 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (217 beteg kapott Eylea-t). A betegek életkora 22 és 89 év között mozgott, az átlagéletkor 64 év volt. Ezekben a CRVO vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 53%-a (112/217) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 18%-a (38/217) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegeket 3:2 arányban randomizálták vagy a 4 hetente beadott 2 mg Eylea (2Q4) vagy a kontroll csoportba, melyben a betegek álinjekciókat kaptak 4 hetente, összesen 6 alkalommal.

Hat, egymást követő havonta alkalmazott injekciót követően a betegek csak abban az esetben kaptak kezelést, amennyiben előre meghatározott újramezelési kritériumoknak megfeleltek, kivéve a GALILEO vizsgálatban résztvevő kontroll-csoport betegei, akik tovább kapták az álinjekciókat (kontroll kontrollja) az 52. hétig. Ettől az időponttól a betegek abban az esetben kaptak kezelést, ha előre meghatározott kritériumoknak megfeleltek.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt, akiknek a kiindulási értékhez képest a 24. héten legalább 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége (BCVA). A másodlagos hatásossági változó a látásélességnek a 24. héten a kiindulási értékhez viszonyított változása volt.

A kezelési csoportok közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt az Eylea javára mindkét vizsgálatban. A látásélességben maximális javulást a 3. hónapban érték el, a látásélesség és a CRT későbbi stabilizálásával a 6. hónapig. A statisztikailag szignifikáns különbség az 52. hétig fennállt.

A két vizsgálat elemzésének részletes eredményeit az alábbi 3. táblázat és 2. ábra mutatja.

**3. táblázat:** Hatásossági eredmények a 24., 52. és 76./100. héten (Teljes elemzési csoport (FAS – Full Analysis Set) az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével (LOCF – Last Observation Carried Forward)) a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatokban

Hatásossági eredmények	COPERNICUS						GALILEO					
	24 hét		52 hét		100 hét		24 hét		52 hét		76 hét	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Eylea 2 mg <sup>E)</sup> (N = 114)	Kontroll <sup>E)</sup> (N = 73)	Eylea <sup>F)</sup> 2 mg (N = 114)	Kontroll <sup>E,F)</sup> (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea <sup>G)</sup> 2 mg (N = 103)	Kontroll <sup>G)</sup> (N = 68)
Azon betegek aránya, akiknek ≥15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége a kiindulási érték- hez képest	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Súlyozott eltérés <sup>A,B, E)</sup> (95%-os CI) p-érték	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8, 40,1)  p = 0,0006		26,7% (13,1, 40,3)		38,3% (24,4, 52,1)  p < 0,0001		27,9% (13,0, 42,7)  p = 0,0004		28,0% (13,3, 42,6)	
					p = 0,0003						p = 0,0004	
BCVA átlagos változása (SD) a kiindulási értékhez képest ETDRS <sup>C)</sup> betű érékben mérve	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Átlag LS különbség <sup>A,C,D)</sup> (95%-os CI) p-érték	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7)  p < 0,0001		11,8 ( 6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7)  p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2)  p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1)	
					p < 0,0001						p = 0,0070	

A) A különbség az Eylea 2 mg Q4 mínusz a kontroll

B) A különbség és konfidenciaintervallum (CI) régióra (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategóriára (>20/200 és ≤20/200) korrigált Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) teszttel került kiszámolásra

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (legjobb korrigált látásélesség)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata)

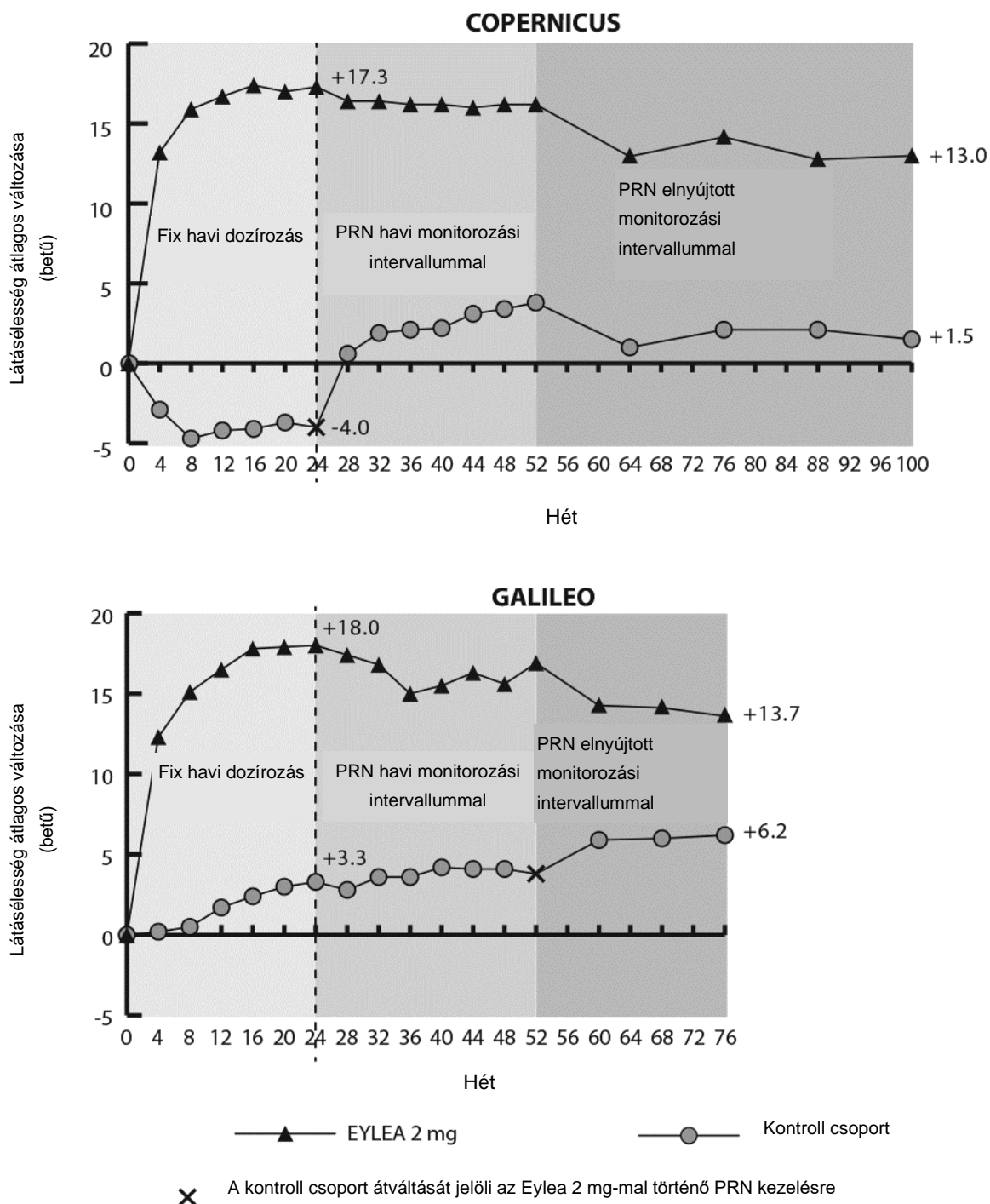
LOCF: Last Observation Carried Forward (az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével)

SD: Szórás

LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga

- D) A legkisebb négyzetek átlagának különbsége és a konfidenciaintervallum (CI) faktoros kezelési csoporttal kiegészített ANCOVA modell alapján, régió (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategória ( $>20/200$  és  $\leq 20/200$ ).
- E) A COPERNICUS vizsgálatban a kontroll csoport betegei Eylea-t kaphattak szükség szerint a 24. héttől az 52. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket 4 hetente ellenőrizték.
- F) A COPERNICUS vizsgálatban mind a kontroll csoport betegei, mind az Eylea 2 mg betegek kaphattak szükség szerint Eylea 2 mg-ot az 52. héttől a 96. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket kötelezően negyedévente ellenőrizték, de ha szükség volt rá, akár 4 hetenként is kontrollálhatták őket.
- G) A GALILEO vizsgálatban mind a kontroll csoport betegei, mind az Eylea 2 mg betegek kaphattak szükség szerint Eylea 2 mg-ot az 52. héttől a 68. hétig 8 hetente; a betegeket kötelezően 8 hetente ellenőrizték.

**2. ábra:** A látásélesség átlagos változása kezelési csoportonként a 76/100. héten a kiindulási értékhez képest a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatok alapján (teljes elemzési csoport)



A GALILEO vizsgálatban az Eylea-csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 86,4% (n = 89), az álkezelésben részesült csoportban 79,4% (n = 54) volt. A 24. héten ez az arány 91,8% (n = 89) volt az Eylea-csoportban és 85,5% (n = 47) az álcsoportban. Ez az arány a 76. hétig megtartott volt, 84,3% (n = 75) az Eylea-csoportban és 84,0% (n = 42) az álcsoportban.

A COPERNICUS vizsgálatban az Eylea-csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 67,5% (n = 77), az álkezelésben részesült csoportban 68,5% (n = 50) volt. A 24. héten ez az arány 87,4% (n = 90) volt az Eylea-csoportban és 58,6% (n = 34) az álcsoportban. Ez az arány a 100. hétig megtartott volt, 76,8% (n = 76) az Eylea-csoportban és 78,0% (n = 39) az

álcsoportban. Az álkezelésben részesült csoport betegei a 24. héttől beválaszthatók voltak az Eylea-kezelésben részesülők csoportjába.

Az Eylea-kezelés mind a perfundált, mind a nem perfundált betegek kiindulási alcsoportjában hasonlóan kedvező hatással volt a látásfunkcióra. A hatásossági eredmények minden értékelhető alcsoportban (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, CRVO fennállásának ideje) minden vizsgálatban egyezett a teljes populációval kapott eredményekkel.

A GALILEO és COPERNICUS vizsgálatok összevont adatelemzésében, a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ 25) szerint, az Eylea az előre meghatározott másodlagos hatásossági végpontban klinikailag jelentős változásokat mutatott. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásának felelt meg.

#### *Macula oedema BRVO következtében*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, a hemi-retinalis vena occlusio eseteit is magába foglaló BRVO (VIBRANT) következtében kialakult macula oedemában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban értékelték. Összesen 181 (Eylea-val 91) kezelt beteg volt értékelhető hatásosság tekintetében. A betegek életkora 42 és 94 év között mozgott, az átlagéletkor 65 év volt. Ebben a BRVO vizsgálatban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 58%-a (53/91) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 23% (21/91) volt 75 éves vagy idősebb. A vizsgálatban a betegeket 1:1 arányban randomizálták vagy a kezdeti 6 hónapban havi rendszerességgel adott, majd 8 hetente adott 2 mg Eylea-kezelésre vagy a kezdetben alkalmazott lézeres fotokoagulációra (lézeres kontroll csoport). A betegek a lézeres kontroll csoportban legkorábban a 12. hét elején részesülhettek további lézeres fotokoagulációban (úgynevezett „kiegészítő lézeres kezelés”), amennyiben szükség volt rá. A minimum időintervallum a lézeres fotokoagulációs kezelések között 12 hét volt. Előre meghatározott kritériumok szerint a 24. héttől a lézeres kezelés csoportban lévő betegek kaphattak kiegészítő kezelést 2 mg Eylea-val, 3 hónapon keresztül 4 hetente, majd ezt követően 8 hetente.

A VIBRANT vizsgálatban az elsődleges végpont azon betegek hányada volt, akiknél legalább 15 betű javulás volt tapasztalható a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) a 24. héten, a kezdeti értékhez viszonyítva és az Eylea-csoport hatékonyabbnak bizonyult a lézeres kontrollhoz képest.

A másodlagos hatásossági végpont megváltozott, a 24. héten a kiindulási értékhez képest, ami statisztikailag szignifikáns volt az Eylea javára a VIBRANT vizsgálatban. A látásjavulás gyorsan ment végbe, a 3. hónapban elérve a maximumot, mely hatás kitartott a 12. hónapig.

A lézeres csoportban 67 beteg kapott kiegészítő kezelést Eylea-val a 24. héttől (aktív kontroll/Eylea 2 mg csoport), mely kezelés a látásélességben körülbelül 5 betű javulást eredményezett a 24. héttől az 52. hétig.

A VIBRANT vizsgálatról részletes információ a 4. táblázatban és a 3. ábrán található.



**4. táblázat:** Hatásossági végpontok a 24. és az 52. héten (teljes elemzési csoport, LOCF) a VIBRANT vizsgálatban

Hatásossági végpont	VIBRANT			
	24. hét		52. hét	
	<b>Eylea 2 mg Q4 (N = 91)</b>	<b>Aktív kontroll (lézer) (N = 90)</b>	<b>Eylea 2 mg Q8 (N = 91)<sup>D)</sup></b>	<b>Aktív kontroll (lézer)/Eylea 2 mg<sup>E)</sup> (N = 90)</b>
Azon betegek hányada, akiknek $\geq 15$ betűt javult a legjobb korrigált látásélessége (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Súlyozott különbség <sup>A,B</sup> (%) (95%-os CI) p-érték	26,6% (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p = 0,0296	
A legjobb korrigált látásélesség átlagos változása (BCVA) az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Az eredmények átlagos különbsége <sup>A,C</sup> (95%-os CI) p-érték	10,5 (7,1, 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 <sup>F)</sup>	

A) Különbség az Eylea 2 mg Q4 és a lézeres kontroll között

B) A különbség és a 95%-os CI a Mantel–Haenszel súlyozási séma alapján számolva, a régióra (Észak Amerika vs. Japán) és a kiindulási BCVA kategóriára korrigálva ( $> 20/200$  és  $\leq 20/200$ )

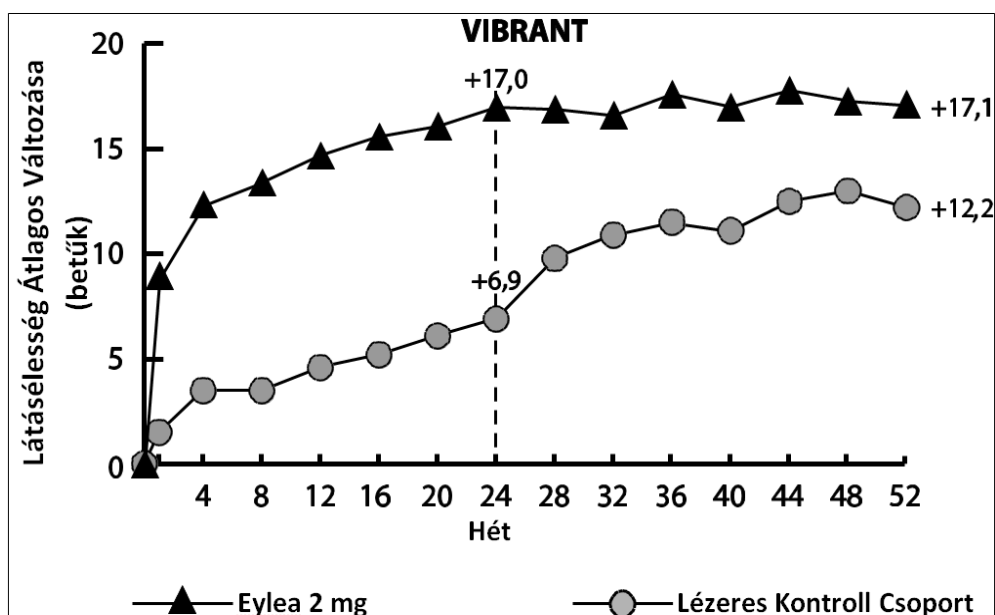
C) Az eredmények átlagos különbsége és a 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, ahol a kezelési csoport, a kiindulási BCVA kategória ( $> 20/200$  és  $\leq 20/200$ ) és a régió (Észak Amerika vs. Japán) fix értékek és a kiinduláskor mért BCVA kovariáns.

D) A 24. héttől a kezelési intervallum az Eylea-kezelési csoportban minden résztvevőnél 4 hétről 8 hétre lett kiterjesztve a 48. hétig.

E) A 24. héttől a lézeres csoport tagjai kiegészítő Eylea-kezelésben részesülhettek, amennyiben az előre meghatározott besorolási feltételekből legalább egynek megfeleltek. Ebből a csoportból összesen 67 résztvevő kapott kiegészítő kezelést. A kiegészítő Eylea-kezelés kötött volt, 4 hetente 2 mg Eylea 3 alkalommal, amit 8 hetente beadott injekciók követtek.

F) Nominális p-érték

**3. ábra:** A legjobb korrigált látásélesség átlagos változása (BCVA) az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest az 52. hétig a VIBRANT vizsgálatban.



Kezdetben a perfundált betegek aránya az Eylea-csoportban 60%, míg a lézeres csoportban 68% volt. A 24. hétre ez az arány 80% és 67%-ra változott. Az Eylea-csoportban a perfundált betegek aránya az 52. hétig változatlan volt. A lézeres csoportban, ahol a betegek alkalmasak voltak a kiegészítő Eylea-kezelésre a 24. héttől, a perfundált betegek aránya 78%-ra növekedett az 52. hétre.

#### *Diabeteses macula oedema*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, DMO-s betegekkel végzett vizsgálatban értékelték (VIVID<sup>DMO</sup> and VISTA<sup>DMO</sup>). Összesen 862 beteg volt kezelve és volt értékelhető a hatásosság tekintetében. Az 576 Eylea-val kezelt beteg életkora 23 és 87 év között mozgott, az átlagéletkor 63 év volt. Ezekben a DMO vizsgálatokban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 47%-a (268/576) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 9% (52/576) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegek többségének 2-es típusú diabetes mellitusa volt.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 3 adagolási rend valamelyikébe:

- 1) Eylea 2 mg, kezdetben havi rendszerességgel 5 injekció, majd 8 hetente (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea 2 mg, 4 hetente (Eylea 2Q4); és
- 3) a macula lézeres fotokoagulációja (aktív kontroll).

A 24. héttől kezdődően azok a betegek, akiknek a látása előre meghatározott küszöbértéket elérően romlott, kiegészítő kezelést kaphattak: az Eylea-csoport betegeinek lézeres, míg a kontroll csoport betegeinek Eylea-kezelést adhattak.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a BCVA átlagos változása volt a vizsgálat megkezdése és az 52. hét között és mind az Eylea 2Q8, mind pedig az Eylea 2Q4 csoportban is statisztikai szignifikanciát mutatott és hatásosabbnak bizonyult a kontroll csoportnál. Ez az előny a 100. hétig megmaradt.

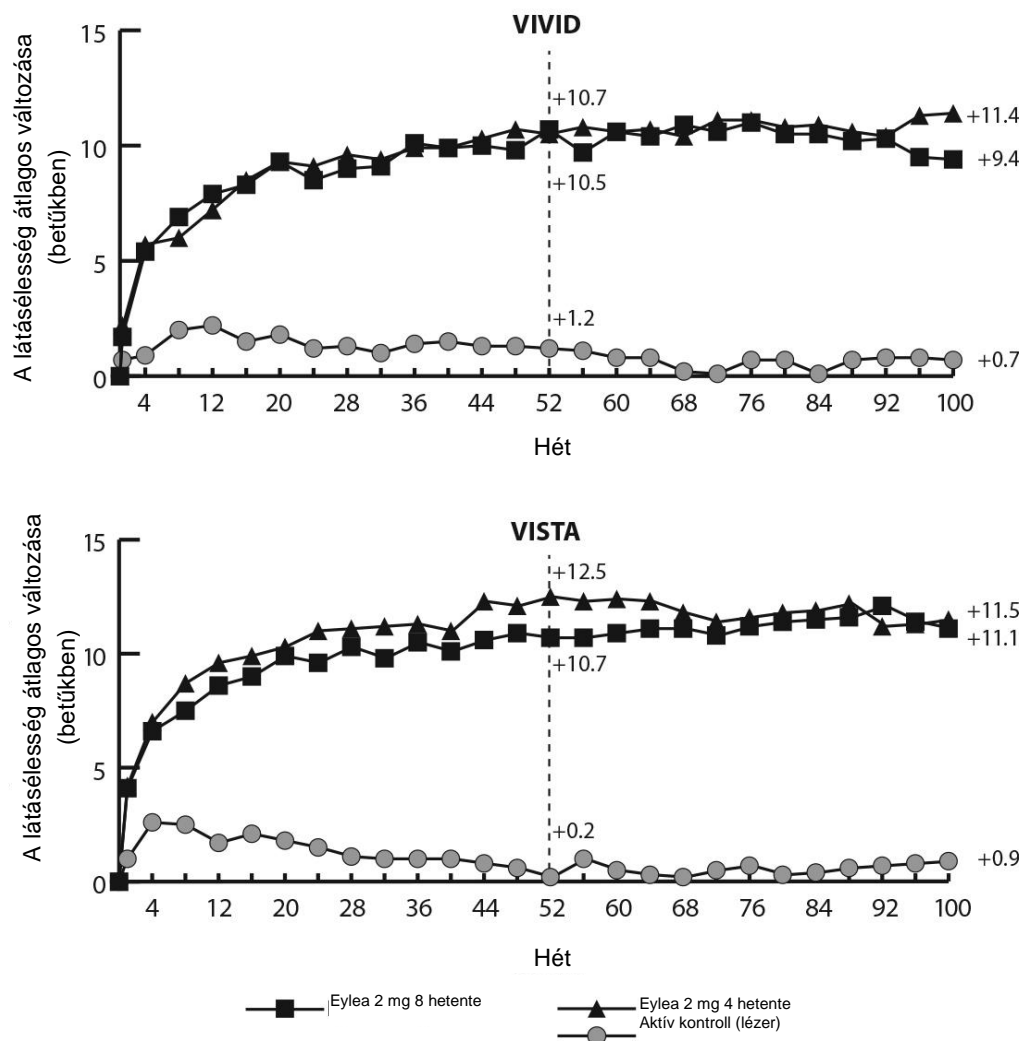
A VIVID<sup>DMO</sup> és a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatok elemzéseinek részletes eredményeit az alábbi 5. táblázat és 4. ábra tünteti fel.

**5. táblázat:** A VIVID<sup>DMO</sup> és a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatok hatásossági végpontjai az 52. és a 100. héten (teljes elemzési csoport, LOCF)

Hatásossági végpontok	VIVID <sup>DMO</sup>						VISTA <sup>DMO</sup>					
	52. hét			100. hét			52. hét			100. hét		
	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)
A BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest az ETDRS <sup>E</sup> betűértékkel mérve	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Legkisebb négyzetek átlagának különbsége <sup>B,C,E</sup> (97,5%-os CI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Azon betegek aránya, akiknél a kiinduláshoz képest $\geq 15$ betűt javult	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Korrigált különbség <sup>D,C,E</sup> (97,5%-os CI)	24,2% (13,5; 34,9)	23,3% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

- A A havonta egyszer, összesen 5 alkalommal adott injekciós kezelés megkezdését követően
- B A legkisebb négyzetek átlaga és a CI az ANCOVA modellen alapult, amelynél a kiindulási BCVA mérés volt a kovariáns és egy tényező a kezelési csoport vonatkozásában. Ezenfelül a régiót (Európa/Ausztrália vs. Japán) vonták be tényezőként a VIVID<sup>DMO</sup> vizsgálatba és a kórelőzményben szereplő MI-t és/vagy CVA-t mint tényezőt a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatba.
- C Különbség az Eylea-csoport mínusz az aktív kontroll (lézeres) csoport között
- D A különbséget konfidenciaintervallummal (CI) és statisztikai próbával számították ki, a Mantel–Haenszel súlyozási rendszerrel, amit a régióval korrigáltak (Európa/Ausztrália vs. Japán) a VIVID<sup>DMO</sup> vizsgálat esetén, míg a kórelőzményben szereplő MI-vel vagy CVA-val a VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálat esetén
- E BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)  
ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)  
LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)  
LS: az ANCOVA-ból származó legkisebb négyzetek átlaga  
CI: konfidenciaintervallum

**4. ábra:** A BCVA átlagos változása a vizsgálat megkezdése és a 100. hét között, ETDRS betűértékkel mérve a VIVID<sup>DMO</sup> és VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatok során



A kezelés hatásai az értékelhető alcsoportokban (pl. életkor, nem, rassz, kiindulási HbA1c-szint, kiindulási látásélesség, korábbi anti-VEGF-terápia) minden vizsgálatban és az összevont elemzésben általában véve egyeztek a teljes populációban kapott eredményekkel.

A VIVID<sup>DMO</sup> és VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatokban 36 (9%) és 197 (43%) beteg kapott korábban anti-VEGF-terápiát, 3 hónapos vagy hosszabb kimosási szakkkal. A korábban VEGF-gátló terápiában részesült betegek alcsoportjában a kezelés hatásai hasonlóak voltak az azoknál a betegeknek tapasztaltakhoz, akik nem kaptak VEGF-gátlót.

A kétoldali betegségben szenvedők alkalmasak voltak, hogy anti-VEGF-kezelésben részesüljenek a másik szemük esetében is, ha a kezelőorvos ezt szükségesnek állapította meg. A VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatban az Eylea-val kezelt betegek közül 217-en (70,7%) kaptak mind a két szemükbe Eylea injekciót a 100. hétig, míg a VIVID<sup>DMO</sup> vizsgálatban az Eylea-val kezelt betegek közül 97-en (35,8%) kaptak egyéb anti-VEGF-kezelést a másik szemükbe.

Egy független összehasonlító vizsgálatban (DRCR.net Protocol T) olyan flexibilis adagolási rendet alkalmaztak, mely az OCT és a látás ismételt kezelésének szigorú kritériumain alapult. Az aflibercepttel kezelt csoportban (n = 224) az 52. héten ez az adagolási rend átlagosan 9,2 injekciót jelentett a betegeknek, mely hasonlóan adódott az Eylea 2Q8 (2 mg Eylea 8 hetente) csoportban felhasznált adagok számához a VIVID<sup>DMO</sup> and VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatokban. Míg az aflibercept kezelési

csoport általános hatásossága a Protocol T vizsgálatban hasonlóan adódott az Eylea 2Q8 csoporthoz a VIVID<sup>DMO</sup> and VISTA<sup>DMO</sup> vizsgálatokban. Átlagosan 13,3 betűnyi javulás volt tapasztalható a látásban – a betegek 42%-ánál legalább 15 betűnyi – a Protocol T vizsgálatban. A biztonságossági eredmények azt mutatták, hogy a szemészeti és nem szemészeti jellegű nemkívánatos események (beleértve az arteriás thromboemboliás eseményeket [ATE] is) összesített előfordulási gyakorisága hasonló volt az összes kezelési csoportban a vizsgálatok mindegyikében, illetve a vizsgálatok között.

A VIOLET vizsgálat – egy DMO-betegek körében végzett, 100 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos vizsgálat – az Eylea 2 mg három különböző adagolási rendjét hasonlította össze a DMO terápiájában egy legalább 1 évig tartó, állandó időközökben végzett kezelést követően: a kezeléseket 5 egymást követő havi dózissal indították, amit 2 havonta történő adagolás követett. A vizsgálat az Eylea 2 mg non-inferioritását értékelte egyrészt a kiterjesztett („treat-and-extend”) adagolási rend (2T&E, ahol az injekciók közötti intervallum minimum 8 hét volt és azt fokozatosan növelték a klinikai és anatómiai eredmények alapján), másrészt az Eylea 2 mg szükség szerint adagolása (2PRN, ahol a betegeket 4 hetente vizsgálták, és szükség esetén [a klinikai és anatómiai eredmények alapján] adtak injekciót) vonatkozásában – az Eylea 2 mg 8 hetenkénti adagolásával (2Q8) szemben – a kezelés második és harmadik évében.

Az elsődleges hatásossági végpont (a BCVA változása a kiindulási értéktől az 52. hétre)  $0,5 \pm 6,7$  betű volt a 2T&E-csoportban, illetve  $1,7 \pm 6,8$  betű volt a 2PRN-csoportban, ami a 2Q8-csoportnál mért  $0,4 \pm 6,7$  betű értékkel történő összevetésben statisztikai non-inferioritás elérését jelenti ( $p < 0,0001$  mindkét összehasonlításban; non-inferioritási határérték 4 betű). A BCVA kiindulási értéktől 100. hétre történő változása összhangban volt az 52. hét eredményeivel:  $-0,1 \pm 9,1$  betű a 2T&E-csoportban, illetve  $1,8 \pm 9,0$  betű a 2PRN-csoportban a 2Q8-csoportnál mért  $0,1 \pm 7,2$  betű értékhez képest. 100 hét alatt az injekciók átlagos száma 12,3 volt a 2Q8fix-csoportban, 10,0 a 2T&E-csoportban, illetve 11,5 volt a 2PRN-csoportban.

A szemészeti és szisztémás biztonságossági profil mindhárom kezelési csoportban hasonló volt a VIVID és a VISTA kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban megfigyelttekhez.

A 2T&E-csoportban a kezelések közötti intervallumok növelésének és csökkentésének mértéke a vizsgáló döntése alapján történt; az intervallum növelésének javasolt mértéke 2 hét volt a vizsgálatban.

#### *Myopia okozta choroidealis neovascularisatio*

Az Eylea biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezeléssel kontrollált vizsgálat során értékelték kezelésben korábban nem részesült, myopia okozta CNV-ban szenvedő ázsiai betegeknél. Összesen 121 beteget kezeltek és volt a hatásosság szempontjából értékelhető (ebből 90 Eylea-val). A betegek életkora 27 és 83 év között mozgott, az átlagéletkor 58 év volt. Ebben a CNV vizsgálatban az Eylea-val kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 36%-a (33/91) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 10% (9/91) volt 75 éves vagy idősebb.

A betegeket 3:1 arányban randomizálták 2 mg Eylea intravitrealis alkalmazására vagy álinjekciók alkalmazására, amelyekből egyet a vizsgálat kezdetén adtak be. A további injekciókat havonta alkalmazták, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult a 24. hétig, amikor is az elsődleges végpontot értékelték. Ezt követően mindkét csoport betegei továbbra is kaphattak újabb injekciókat, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult.

Az elsődleges végpont (a BCVA-ban bekövetkezett változás) és a megerősítő másodlagos hatásossági végpont (a BCVA-ban 15 betűs javulást mutató betegek aránya) tekintetében a kezelési csoportok között a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. héten észlelt különbség statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt az Eylea esetében. A két végpont tekintetében észlelt különbségek a 48 héten át fennmaradtak.

A MYRROR vizsgálat elemzéséből származó részletes eredményeket a 6. táblázat és az 5. ábra mutatja be alább.

**6. táblázat:** Hatásossági végpontok a 24. héten (elsődleges elemzés) és a 48. héten a MYRROR vizsgálatban (teljes elemzési adatkészlet a LOCF<sup>A)</sup> módszerrel)

Hatásossági végpont	MYRROR			
	24. hét		48. hét	
	Eylea 2 mg' (N = 90)	Álkezelés (N = 31)	Eylea 2 mg' (N = 90)	Álkezelés/ Eylea 2 mg' (N = 31)
A BCVA <sup>B)</sup> -ban bekövetkezett átlagos változás az ETDRS betűszám alapján mérve a vizsgálat kezdetéhez képest (SD) <sup>B)</sup>	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
A legkisebb négyzetek átlagának különbsége (LS mean) <sup>C,D,E)</sup> (95%-os CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
A vizsgálat kezdetéhez képest $\geq 15$ betűs javulást elérő betegek aránya	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Súlyozott különbség <sup>D,F)</sup> (95%-os CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

<sup>A)</sup> LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)

<sup>B)</sup> BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: standard deviáció

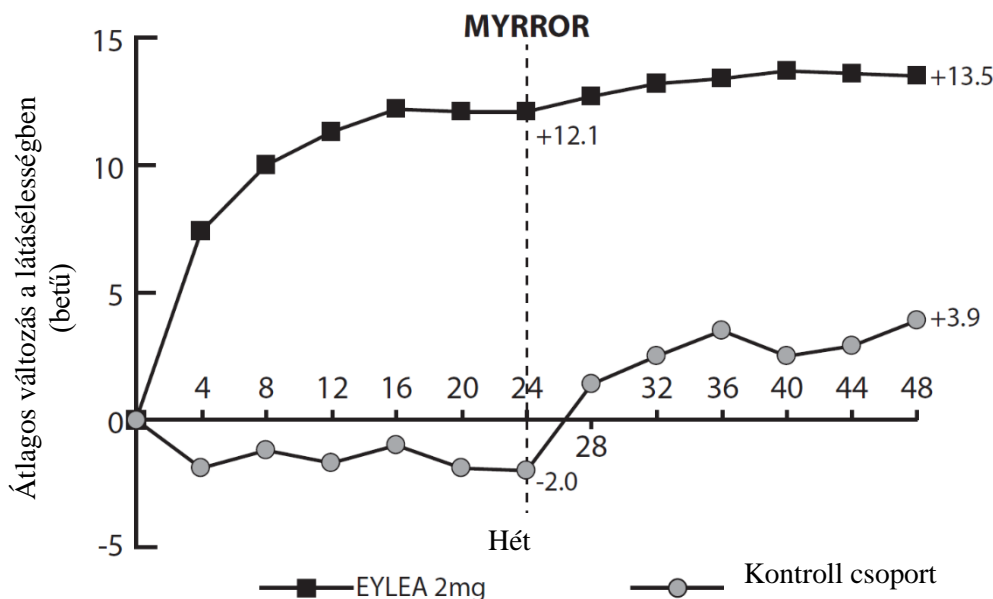
<sup>C)</sup> LS mean: az ANCOVA modellből származó legkisebb négyzetek átlaga

<sup>D)</sup> CI: konfidenciaintervallum

<sup>E)</sup> LS mean és 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, melyben a kezelési csoport és az ország (ország megjelölés) volt a fix hatás, a vizsgálat kezdetén kapott BVCA pedig a kovariáns.

<sup>F)</sup> A különbség és a 95%-os CI kiszámítása a Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) próbával történt, amelyet korrigáltak az országra (országmegjelölések)

**5. ábra:** A MYRROR vizsgálatban a vizsgálat kezdetén tapasztalt látásélességben a 48. hétre bekövetkezett átlagos változás kezelési csoportonként (teljes elemzési adatállomány, LOCF)



#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Eylea vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az Eylea-t közvetlenül az üvegtestbe adják be azért, hogy helyi hatását a szemben fejtsse ki.

#### Felszívódás / Eloszlás

Az intravitrealis alkalmazást követően az aflibercept a szemből lassan szívódik fel a szisztémás keringésbe, és ott elsősorban a VEGF-fel képzett inaktív, stabil komplexként figyelhető meg. Ugyanakkor csak a „szabad aflibercept” képes az endogén VEGF megkötésére.

Neovascularis nedves AMD-ben szenvedő, 6 beteggel végzett, gyakori mintavételt alkalmazó, farmakokinetikai alvizsgálatban a 2 mg-os intravitrealis injekció beadását követő 1-3 napban a szabad aflibercept maximális plazmakoncentrációja (szisztémás  $C_{max}$ ) alacsony, átlagosan körülbelül 0,02 mikrogramm/ml volt (tartomány: 0-0,054), míg majdnem minden beteg esetében a gyógyszer kimutathatatlan volt két héttel az alkalmazást követően. Ha az afliberceptet 4 hetente, intravitrealisan alkalmazzák, akkor nem halmozódik fel a plazmában.

A szabad aflibercept átlagos maximális plazmakoncentrációja körülbelül 50-500-szor alacsonyabb volt, mint az az aflibercept-koncentráció, amely az állatmodellek szerint a szisztémás VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges. Ezen modellekben vérnyomásváltozást figyeltek meg, miután a keringésben lévő szabad aflibercept szintje elérte a körülbelül 10 mikrogramm/ml-t, majd amint az aflibercept szintje körülbelül 1 mikrogramm/ml alá süllyedt, a vérnyomás visszatért a kiindulási értékre. A betegeknek alkalmazott 2 mg-os intravitrealis adag után, számítások szerint, a szabad aflibercept átlagos maximális koncentrációja 100-szor alacsonyabb, mint az az aflibercept-koncentráció, amely a szisztémás VEGF felének megkötéséhez szükséges volt (2,91 mikrogramm/ml) egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban. Ezért a szisztémás farmakodinámiai hatások, úgymint a vérnyomásváltozás előfordulása nem valószínű.



A CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő betegekkel végzett farmakokinetikai alvizsgálatokban a szabad aflibercept átlagos  $C_{max}$  értéke a plazmában közel azonos volt, 0,03 és 0,05 mikrogramm/ml tartományban, valamint az egyéni értékek nem voltak magasabbak 0,14 mikrogramm/ml-nél. Ezt követően a szabad aflibercept plazmakoncentrációja általában egy héten belül a kimutathatósági határ közelébe ért vagy az alá csökkent; a már nem detektálható koncentrációkat minden beteg esetében a 4. hét végére, a következő injekciózás előtt elérték.

#### Elimináció

Mivel az Eylea fehérje alapú gyógyszer, nem végeztek a metabolizmusával kapcsolatos vizsgálatokat.

A szabad aflibercept a VEGF megkötése után azzal stabil, inert komplexet képez. Akárcsak más nagyméretű fehérjék esetén is, feltételezik, hogy mind a szabad, mind a kötött aflibercept is proteolitikus lebomlás révén távozik a szervezetből.

#### Vesekárosodás

Az Eylea-val nem végeztek specifikus vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A farmakokinetikai elemzés szerint, amelyet a VIEW2 vizsgálat betegeivel végeztek, akiknek 40%-a szenvedett vesekárosodásban (24% enyhe, 15% közepes és 1% súlyos), a minden 4. vagy 8. heti intravitrealis alkalmazást követően nem találtak különbséget az aktív gyógyszer plazmakoncentrációjában.

Hasonló eredményeket láttak CRVO-ban szenvedő betegek esetén a GALILEO vizsgálatban, illetve DMO-ban szenvedő betegeknél a VIVID<sup>DMO</sup> vizsgálatban, illetve myopia okozta CNV-ben szenvedő betegeknél a MYRROR vizsgálatban.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A nem klinikai ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során tapasztalt hatásokat csak olyan szisztémás expozíciós szinteknél figyelték meg, amelyek meghaladják a tervezett klinikai dózis intravitrealis alkalmazása után mérhető maximális humán expozíciós szintet, így ezek klinikai jelentősége csekély.

A maximális humán expozíciós szintet meghaladó szisztémás expozíciót okozó mennyiségű aflibercepttel intravitrealisan kezelt majmok esetében az orrkagylók légúti hámjának erózióit és fekélyeit figyelték meg. A  $C_{max}$ - és AUC-értékek alapján a szabad aflibercepttel kapcsolatos szisztémás expozíció körülbelül 200-szor illetve 700-szor volt magasabb, ha ezeket az értékeket összehasonlították az embereknél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel. Majmok esetében, a 0,5 mg/szemnek megfelelő, káros hatást nem okozó szintnél (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) a szisztémás expozíció a  $C_{max}$ - és AUC-értékek alapján 42-szer illetve 56-szor magasabbnak mutatkozott.

Az aflibercept mutagén vagy karcinogén hatásával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

Az aflibercept intrauterin fejlődésre gyakorolt hatását egy embriofötális fejlődési vizsgálat során igazolták, amelyet vemhes nyulakkal, a gyógyszer intravénás (3-60 mg/ttkg) és szubkután (0,1-1 mg/ttkg) alkalmazásával végeztek. Az anyai NOAEL 3 mg/ttkg-os és 1 mg/ttkg-os dózisonál volt. Fejlődési NOAEL-t nem azonosítottak. 0,1 mg/ttkg dózisonál a  $C_{max}$ - és kumulatív AUC-értékek alapján a szabad aflibercept szisztémás expozíciója 17-szer illetve 10-szer magasabb volt, ha ezeket az értékeket összehasonlították az embereknél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel.

A férfi és női termékenységre kifejtett hatásokat egy majmokkal végzett, 6 hónapos vizsgálatban tárták fel, amelynek során intravénásan, 3-30 mg/ttkg-os dózistartományban alkalmaztak afliberceptet. A menstruáció elmaradását vagy rendszertelenné válását összefüggésbe hozták a női reprodukciós hormonszintek változásával, továbbá a spermiumok morfológiájának és motilitásának változását észlelték az összes dózisszint esetén. A 3 mg/ttkg-os intravénás adagot követően észlelt szabad aflibercepttel kapcsolatos  $C_{max}$ - és AUC-értékek alapján a szisztémás expozíció körülbelül 4900-szor

és 1500-szor magasabb volt, mint az embereknél a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően megfigyelt expozíció. Az összes változás reverzibilis volt.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

poliszorbát 20 (E 432)  
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (a pH beállításához)  
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (a pH beállításához)  
nátrium-klorid  
szacharóz  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A bontatlan injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet a hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni. Az injekciós üveg felbontása után aseptikus körülmények között járjon el!

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Oldat injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (elasztomer gumi) és egy 18 G-s, filteres tűvel. A kinyerhető térfogat injekciós üvegenként legalább 0,1 ml. Kiszerelés: 1 db injekciós üveg és 1 db filteres tű.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra alkalommal, egy szem kezelésére használatos.

Az injekciós üveg többet tartalmaz a 2 mg aflibercept (megfelel 0,05 ml-nek) ajánlott dózishoz. A felesleges térfogatot el kell távolítani a beadás előtt.

Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést, vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja ki.

Filteres tű:

Tompa filteres tű (BD Blunt Filter (Fill) Needle) nem alkalmas bőrön keresztüli injekciózásra.

Ne autoklávozza a tompa filteres tűt (BD Blunt Filter (Fill) Needle).

A filteres tű pirogénmentes. Ne használja a tűt, amennyiben a közvetlen csomagolása sérült.

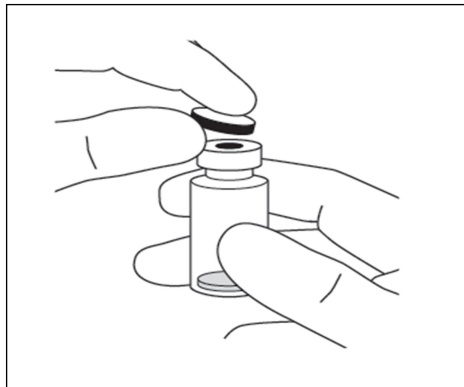
A használt tompa filteres tűt (BD Blunt Filter (Fill) Needle) dobja a hegyes tárgyakat gyűjtő megfelelő edénybe.

Figyelmeztetés: A filteres tű többszöri használata fertőzéshez vagy más betegség vagy sérülés kialakulásához vezethet.

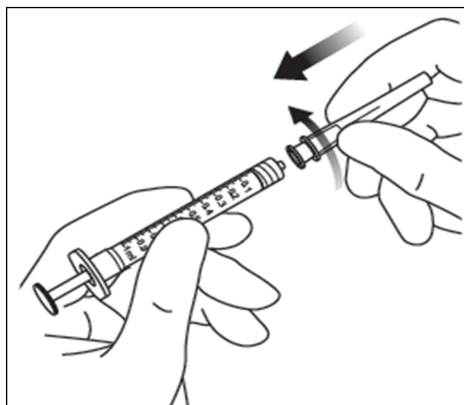
Az intravitrealis injekciózáshoz 30 G  $\times$  ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni.

***Az injekciós üveggel kapcsolatos használati utasítás***

1. Távolítsa el a műanyag kupakot, és fertőtlenítse az injekciós üveg gumidugójának külső részét.

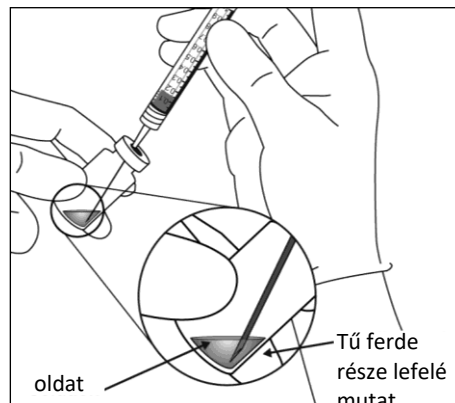
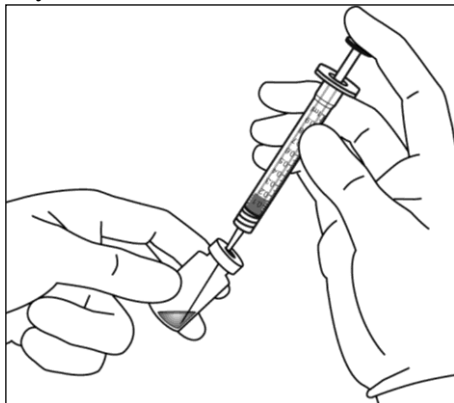


2. Csatlakoztassa a dobozban mellékelt 18 G-s, 5 mikronos szűrővel (filter) rendelkező tűt egy 1 ml-es, steril Luer-záras fecskendőre.

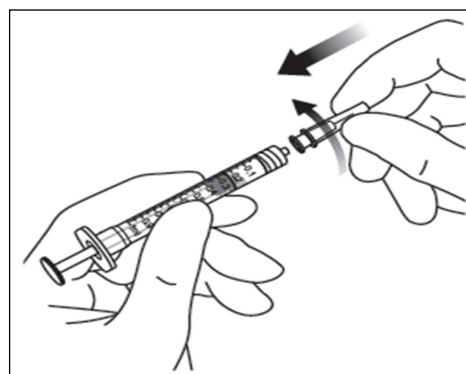


3. Nyomja bele a filteres tűt az injekciós üveg gumidugójának közepébe olyan mélyre, hogy teljesen belemenjen az üvegbe és a tű hegye elérje az injekciós üveg alját vagy az aljának a peremét.

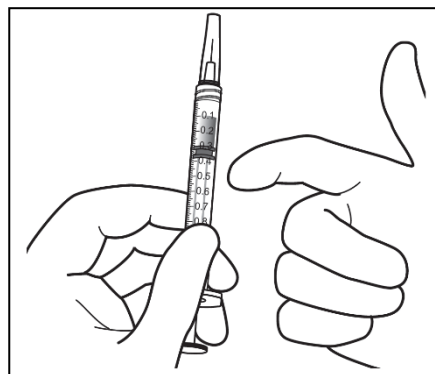
4. Aszeptikus technika alkalmazásával, szívja fel a fecskendőbe az Eylea injekciós üvegének teljes tartalmát úgy, hogy eközben az injekciós üveget függőleges helyzetben, kicsit döntve tartja, ezzel elősegítve az üveg teljes tartalmának felszívását. A levegő bejutásának megakadályozása érdekében biztosítsa, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban. Az üveget tartsa megdöntve a felszívás alatt, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban.



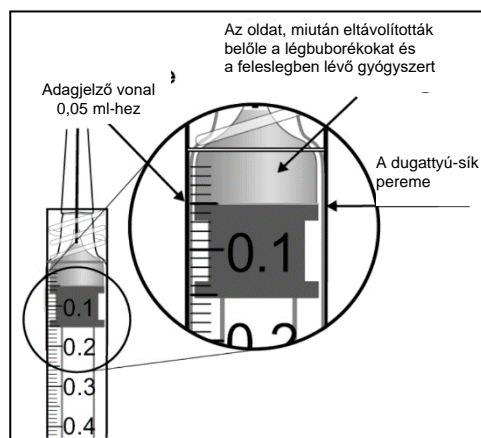
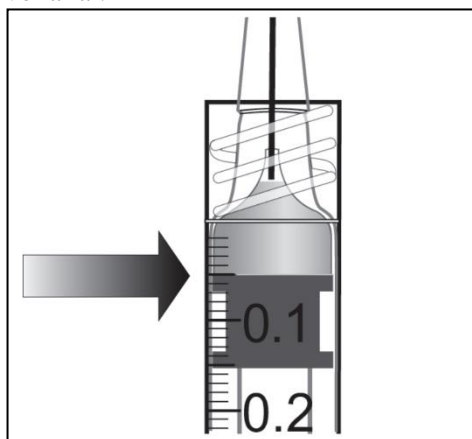
5. Az injekciós üvegből történő felszívás során győződjön meg róla, hogy a dugattyúszár teljes mértékben hátra van húzva azért, hogy teljesen kiürülhessen a filteres tű.
6. Távolítsa el, és megfelelően dobja ki a filteres tűt.  
Megjegyzés: A filteres tű nem használható intravitrealis injekciózáshoz.
7. Aszeptikus technika alkalmazásával, stabilan csavarjon egy  $30\text{ G} \times \frac{1}{2}$  hüvelykes injekciós tűt, a fecskendő végének Luer-zárjába.



8. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.



9. Az összes buborék, valamint a feleslegben lévő gyógyszer eltávolításához lassan nyomja előre a dugattyút addig, amíg a dugattyú sík pereme egyvonalba kerül a fecskendőn lévő, 0,05 ml-t jelző vonallal.



10. Az injekciós üveg kizárólag egyszer használatos. Az injekciós üveg többszöri adagolása alkalmazása növelheti a kontamináció és a későbbi fertőzések kockázatát.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/797/002

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. november 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. július 13.

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eylea 114,3 mg/ml oldatos injekció

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Az oldatos injekció 114,3 mg afliberceptet\* tartalmaz milliliterenként.

30,1 mg afliberceptet tartalmaz 0,263 ml oldatban injekciós üvegenként. Ez egyszeri hasznos adagként 0,07 ml beadását teszi lehetővé, amely 8 mg afliberceptet tartalmaz.

\*Az aflibercept egy fúziós fehérje, amely a humán VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza, és amelyet kínai hörcsög K1 petefészeksejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Oldatos injekció (injekció)

Az oldat átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga és izoozmotikus, pH-ja 5,8.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Az Eylea felnőtteknél a következők kezelésére javallott:

- neovascularis (nedves) időskori macula-degeneratio (nAMD) (lásd 5.1 pont)
- látáscsökkenés diabeteses macula oedema (DMO) következtében (lásd 5.1 pont).

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

Az Eylea-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

#### Adagolás

Az ajánlott adag 8 mg aflibercept, amely 0,07 ml oldatnak felel meg. Az adagolás ugyanaz az nAMD és a DMO javallatok esetében. A 8 mg-os adaghoz az Eylea 114,3 mg/ml injekciós üveg használata szükséges.

Az Eylea-kezelés havonta 1 injekcióval kezdődik, 3 egymást követő adagig. A kezelőorvos döntése alapján az injekciók beadása között eltelt időtartam ezután akár 4 hónapra is növelhető a látási és/vagy az anatómiai eredményeket figyelembe véve. Ezt követően a kezelések közötti időintervallum a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint tovább növelhető, akár 5 hónapra, mindaddig, amíg a látási és/vagy az anatómiai eredmények állandóak maradnak (lásd 5.1 pont).

A kezelőorvos döntése alapján amennyiben a látási és/vagy az anatómiai eredmények romlanak, a kezelési időközöket ennek megfelelően le kell csökkenteni. A 2 injekció közötti legrövidebb idő 2 hónap a fenntartó fázisban.

A Eylea havonta 8 mg-os adagolását 3 egymást követő adagon túl nem vizsgálták.

Az ellenőrző vizsgálatok gyakoriságát a beteg állapotától függően és a kezelőorvos döntése alapján kell megállapítani. Azokat az eseményeket, amelyek esetében az adagot nem szabad beadni, lásd a 4.4. pontban.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vese- vagy májkárosodás*

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az Eylea adagjának módosítása lenne szükséges ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

##### *Idősek*

A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az Eylea adagjának módosítására lenne szükség ezeknél a betegeknél.

##### *Gyermekek és serdülők*

Az Eylea 114,3 mg/ml biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében alatt nem igazolták. Az Eylea 114,3 mg/ml készítménynek gyermekek és serdülők esetében az nAMD és a DMO javallatokra nincs releváns alkalmazása.

#### Az alkalmazás módja

Az Eylea kizárólag intravitrealis injekciózásra használható.

Az intravitrealis injekciózást ebben jártas szakorvosnak kell végeznie az egészségügyi normáknak és a vonatkozó irányelveknek megfelelően. Általánosságban elmondható, hogy megfelelő anesztéziát és aszepszist kell biztosítani, beleértve a széles spektrumú mikrobicid anyagok lokális alkalmazását is (pl. povidon-jod a szem körüli bőrön, a szemhéjon és a szemfelszínen). A sebészi kézfertőtlenítés, steril kesztyű, steril kendő és steril szemhéj terpesztő (speculum vagy egyenértékű műszer) alkalmazása javasolt.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött, az üvegtestbe kell szúrni, elkerülve a vízszintes meridiánt, a bulbus középpontja felé irányítva. Ezután kerül beadásra a 0,07 ml injekciós térfogat. Az egymást követő injekciókat különböző sclera-pontokon kell beszúrni.

Közvetlenül az intravitrealis injekciózás után ellenőrizni kell, hogy nem emelkedett-e a beteg szemnyomása. Ennek megítélésére alkalmas módszer a látóidegfő (papilla) perfúziójának vizsgálata vagy tonometria végzése. Amennyiben szükséges, a paracentesishez használatos steril műszereknek rendelkezésre kell állniuk.

Az intravitrealis injekciózást követően a beteget tájékoztatni kell, hogy haladéktalanul jelezze, ha endophthalmitisre utaló tünetet észlel (pl. szemfájdalom, vörös szem, fénykerülés, homályos látás).

Minden egyes injekciós üveget csakis egyetlen szem kezelésére szabad alkalmazni.

Az injekciózást követően a fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésével kapcsolatban lásd a 6.6 pontot.

#### **4.3 Ellenjavallatok**

- A hatóanyaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység.
- Ocularis vagy periocularis fertőzés.
- Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

##### Az intravitrealis injekciózással összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciózást, beleértve az Eylea beadását is, összefüggésbe hozták endophthalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmátogen retinaleválás, retinaszakadás és iatrogen traumás szürkehályog kialakulásával (lásd 4.8 pont). Az Eylea beadásakor mindig megfelelő aszeptikus injekciós technikát kell alkalmazni. A beteget utasítani kell, hogy haladéktalanul számoljon be minden tünetről, amely endophthalmitisre vagy bármely itt felsorolt állapotra utalhat, és a tüneteket megfelelően kezelni szükséges.

##### Emelkedett intraocularis nyomás

Az intravitrealis injekciózást – ideértve az Eylea beadását is – követő 60 percben az intraocularis nyomás átmeneti emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Ellenőrizni kell mind a szemnyomást, mind a látóidegfő perfúzióját, és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Különleges elővigyázatossággal kell eljárni rosszul kontrollált glaucomában szenvedő betegeknél (az Eylea beadása tilos, amíg az intraocularis nyomás  $\geq 30$  Hgmm).

##### Immunogenitás

Mivel ez egy terápiás fehérje, az aflibercepttel szemben felléphet immunreakció (lásd 5.1 pont). A betegeknél el kell magyarázni, hogy jelezzék, ha intraocularis gyulladás bármely jelét vagy tünetét észlelik, pl. fájdalom, fénykerülés vagy vörösség, amelyek a túlérzékenységre utaló klinikai jelek lehetnek.

##### Szisztémás hatások

A VEGF-gátlók intravitrealis injekcióját követően jelentettek szisztémás mellékhatásokat, beleértve nem szemészeti haemorrhagiákat és artériás thromboemboliás eseményeket, és fennáll az elméleti kockázata, hogy ezek összefüggésben vannak a VEGF-gátlással (lásd 4.8. pont). Korlátozott adatok állnak rendelkezésre az nAMD-ben vagy DMO-ban szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknek az anamnézisében a megelőző 6 hónapban stroke, átmeneti ischaemiás rohamok, illetve myocardialis infarctus szerepel. Ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

##### Kétoldali kezelés

A mindkét szemnél egyidejűleg alkalmazott szemenkénti Eylea 114,3 mg/ml-kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Megnövelheti a szisztémás expozíciót, amely fokozhatja a szisztémás nemkívánatos események kockázatát, amennyiben egyidejűleg bilaterális kezelésre kerül sor.

##### Más anti-VEGF készítménnyel történő együttes alkalmazás

Kevés adat áll rendelkezésre az Eylea és más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszer együttes alkalmazásával kapcsolatban.



## A kezelés késleltetése

A gyógyszer nem szabad beadni az alábbi esetekben:

- a legjobb korrigált látásélesség (best-corrected visual acuity; BVCA) legalább 30 betűvel romlott a legutóbb mért látásélességhez képest;
- rhegmatoген retinaleválásban, illetve 3-as vagy 4-es stádiumú macula-lyukak esetén;
- retinaszakadás esetén;
- olyan subretinalis vérzés jelentkezése esetén, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe  $\geq$  a laesio teljes területének 50%-a;
- elvégzett intraocularis műtétet követő 28 napon belül, vagy tervezett műtétet megelőző 28 napon belül.

## Retinalis pigment epithelium szakadás

Az nAMD kezelésére alkalmazott anti-VEGF kezelés után jelentkező retinalis pigment epithelium szakadás kialakulásának rizikófaktorai közé tartozik a kiterjedt és/vagy magas, retinalis pigment epithelium leválás. Az aflibercept-terápia megkezdésekor elővigyázatossággal kell eljárni azon betegeknél, akiknél a retinalis pigment epithelium szakadása szempontjából ezen rizikófaktorok állnak fenn.

## Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 4 hónapig az utolsó Eylea 114,3 mg/ml intravitrealis injekciót követően (lásd 4.6 pont).

## Betegcsoportok korlátozott adattal

Csak korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre azoknak a betegeknél a kezelésével kapcsolatban, akiknek a HbA1C értéke 12% feletti vagy akik proliferatív diabeteses retinopathiában szenvednek.

Az Eylea-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív szisztémás fertőzés zajlott vagy egyidejűleg más szembetegségük is fennállt, mint például retinaleválás vagy macula-lyuk. Szintén nincs tapasztalat nem beállított hypertóniában szenvedő diabeteses betegek Eylea-kezelésével kapcsolatban. Az ilyen betegek kezelésénél a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a vonatkozó információ hiányát.

## **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis Eylea 114,3 mg/ml injekció beadását követően legalább 4 hónapig.

### Terhesség

Az aflibercept terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Az állatkísérletek reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az Eylea 114,3 mg/ml készítményt nem szabad a terhesség során alkalmazni, kivéve, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat.

## Szoptatás

Nagyon korlátozott mennyiségű humán adat alapján az aflibercept kis mennyiségben kiválasztódhat a humán anyatejbe. Az aflibercept egy nagy fehérjemolekula, és így a csecsemő szervezetébe felszívódó hatóanyag mennyisége várhatóan minimális lesz. Az aflibercept szoptatott újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert.

Óvintézkedésként az Eylea 114,3 mg/ml alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

## Termékenység

Humán termékenységi adatok nem állnak rendelkezésre. A magas szisztémás expozícióval végzett állatkísérletek eredményei azt jelzik, hogy az aflibercept károsíthatja a férfi és a női termékenységet (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Eylea injekció kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel átmeneti látászavar léphet fel az injekcióval vagy a szemvizsgálattal kapcsolatosan. A betegeknek nem szabad gépjárművet vezetni vagy gépeket üzemeltetni, amíg a látásuk kielégítő mértékben helyre nem áll.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A súlyos mellékhatások a következők voltak: cataracta (4,0%), retinabevérzés (2,6%), emelkedett intraocularis nyomás (2,4%), üvegtesti vérzés (1,0%), subcapsularis cataracta (0,5%), retinaleválás (0,4%) és retinaszakadás (0,3%).

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások az Eylea 114,3 mg/ml készítménnyel kezelt betegeknek a cataracta (4,0%), az üvegtesti homályok (3,5%), a csökkent látásélesség (3,2%), a conjunctiva-vérzés (3,1%), az üvegtestleválás (2,9%), a retinabevérzés (2,6%) és az emelkedett intraocularis nyomás (2,4%) voltak.

A 3 klinikai vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profil hasonló volt Eylea az 114,3 mg/ml (N=1217) és az Eylea 40 mg/ml (N=556) készítményekkel kezelt betegek esetében, és mind az nAMD-ben, mind a DMO-ban szenvedő betegek esetében.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Három II/III. fázisú vizsgálat (CANDELA, PULSAR, PHOTON) során összesen 1217 fő

Eylea 114,3 mg/ml készítménnyel kezelt beteg alkotta a biztonságossági populációt.

Az alább feltüntetett biztonságossági adatok magukban foglalják az Eylea 114,3 mg/ml II. vagy III. fázisú vizsgálat során észlelt összes mellékhatást, amelyek oki kapcsolatban állhattak az injekció-beadással vagy a gyógyszerrel.

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi szabályoknak megfelelő gyakorisági csoportok szerint vannak felsorolva: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**1. táblázat: A kezelés során jelentkező összes gyógyszer mellékhatás, amelyet a II. vagy III. fázisú vizsgálatokban résztvevő nAMD-ben vagy DMO-ban szenvedő, Eylea 114,3 mg/ml készítménnyel kezelt betegeknél jelentettek**

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység*	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Cataracta, Emelkedett intraocularis nyomás, Üvegtesti homályok, Üvegtestleválás, Üvegtesti vérzés, Retinabevérzés, Csökkent látásélesség Szemfájdalom Conjunctivavérzés Keratitis punctata	Retinaleválás, Retinaszakadás, A retinalis pigment epithelium szakadása, A retinalis pigment epithelium leválása, Iritis, Iridocyclitis, Vitritis, Cataracta corticalis, Nuclearis cataracta, Subcapsularis cataracta, Cornea erosio, Cornea abrasio, Homályos látás, Az injekció beadási helyén fellépő fájdalom, Idegentest érzés a szemben, Fokozott könnyezés, Az injekció beadási helyén fellépő vérzés, Conjunctiva hyperaemia	Vakság, Uveitis, Szemhéj oedema, Az injekció beadási helyén fellépő irritáció, Cornea oedema

\*Jelentett túlérzékenységi reakciók, beleértve a kiütést, pruritust és urticariát is.

Az Eylea 40 mg/ml készítmény alkalmazása kapcsán ismert következő mellékhatások fellépésére az Eylea 114,3 mg/ml esetében is számítani lehet, habár ezeket nem jelentették az Eylea 114,3 mg/ml- rel folytatott klinikai vizsgálatok során: ocularis hyperaemia, retinadegeneráció, rendellenes érzés a szemben, a szemlencse elhomályosodása, cornea epithelium defectus, fényfelvillanások az elülső csarnokban, szemhéj-irritáció, endophthalmitis, traumás cataracta, hypopyon, súlyos anaphylaxiás vagy anaphylactoid reakciók.

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### *A hatástani csoporttal összefüggő mellékhatások*

Az arteriás thromboemboliás események (ATE) olyan mellékhatások, amelyek lehetségesen összefüggnek a szisztémás VEGF-gátlással. A VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazása után fennáll az ATE-k - mint a stroke és a myocardialis infarctus - kialakulásának elméleti kockázata. Az nAMD-s és DMO-s betegeknél az aflibercepttel végzett klinikai vizsgálatok alatt az ATE-k alacsony incidenciasűrűségét figyelték meg. Ezen indikációkban jelentős különbség nem volt megfigyelhető az Eylea 114,3 mg/ml készítménnyel kezelt és az Eylea 40 mg/ml készítménnyel, mint összehasonlító készítménnyel kezelt csoportok között.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

Nagyobb injekciós térfogattal történő túladagolás megnövelheti az intraocularis nyomást. Ezért túladagolás esetén az intraocularis nyomást ellenőrizni kell, és ha a kezelőorvos szükségesnek ítéli, akkor megfelelő kezelést kell kezdeni (lásd 4.4 és 6.6 pont).

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények / Éréjráképződést gátló szerek, ATC kód: S01LA05

Az aflibercept olyan rekombináns fúziós fehérje, amely a humán VEGF receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeiből áll, melyeket a humán IgG1 Fc részéhez kapcsoltak.

Az afliberceptet kínai hörcsög K1 petefészeksejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítják elő.

#### Hatásmechanizmus

A vascularis endothelialis növekedési faktor A (VEGF-A) és a placentalis növekedési faktor (PlGF) az angiogén faktorok VEGF családjának tagjai, amelyek erős mitogén, kemotaktikus és vascularis permeabilitási faktorokként viselkednek az endothel sejtek számára. A VEGF az endothel sejtek felszínén található két, tirozin-kinázzal kapcsolt receptoron, a VEGFR-1-en és a VEGFR-2-n keresztül fejt ki hatását. A PlGF csak a VEGFR-1-hez kötődik, amely a leukocyták felszínén is megtalálható. Ezen receptoroknak a VEGF-A általi túlzott aktivációja kóros neovascularisatiót és túlzott mértékű vascularis permeabilitást eredményezhet. A PlGF önállóan is képes aktiválni a VEGFR-1-et, ezáltal a retinán belül gyulladásos választ vált ki, továbbá az is ismeretes, hogy szintje emelkedett olyan patológias állapotokban, mint az nAMD, a diabeteses retinopathia (DR), a DMO és a retinalis vena occlusio (RVO).

#### Farmakodinámiás hatások

Az aflibercept olyan oldékony „csalétek” receptorként viselkedik, amely nagyobb affinitással kötődik a VEGF-A- hoz és PlGF- hez, mint azok természetes receptorai, ezáltal képes gátolni ezeknek a rokon VEGF-receptoroknak a kötődését és aktiválódását. Állatkísérletekben az aflibercept számos különböző szembetegség-modellben képes megelőzni a kóros neovascularisatiót és vascularis szivárgást.

#### *nAMD*

Az nAMD kóros chorioidealis neovascularisatióval (CNV) jellemezhető. A vér- és folyadékszivárgás a CNV-ből retina oedemát és/vagy sub-/intraretinalis vérzést okozhat, amely a látásélesség romlását eredményezi.

Az nAMD indikációban a 12 hetente (8Q12) és 16 hetente (8Q16) adagolt 114,3 mg/ml aflibercept farmakodinamikai hatásai kerülnek leírásra a 8 hetente (2Q8) adagolt 40 mg/ml aflibercepthez képest. Ezeket a hatásokat a chorioidealis neovascularisatio (CNV) méretének változásaként kerülnek bemutatásra a kiindulási értéktől a 12. hétig; a teljes elváltozás területének változásaként a kiindulási értéktől a 48. és 60. hétig; valamint a centrális retinavastagságnak (CRT) változásaként a kiindulási értékhez képest.

A 12 hetente 8 mg (8Q12) vagy 16 hetente 8 mg (8Q16) séma szerint kezelt betegekből álló összevont csoportban a CNV méretének csökkenése (legkisebb négyzetek átlaga [LS átlag], ismételt mérések kevert modell [MMRM] alapján) a 12. héten  $-1,63 \text{ mm}^2$  volt, szemben a 8 hetente 2 mg (2Q8) séma szerint kezelt betegeknél mért  $-1,17 \text{ mm}^2$ -rel.

**2. táblázat: Farmakodinámiás paraméterek (teljes elemzési csoport) a PULSAR vizsgálatban**

Hatásossági végpontok	Hét	Eylea 8Q12 (n = 335)	Eylea 8Q16 (n = 338)	Eylea 2Q8 (n = 336)
<b>A laesio teljes területének csökkenése a kiinduláshoz képest [mm<sup>2</sup>]</b>				
LS átlag <sup>A</sup>	12	-0,55		-0,30
Számtani átlag (SD), megfigyelt	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS átlag (SE) <sup>A</sup>		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
LS átlagok különbsége (95%-os CI) <sup>A,B</sup>		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Számtani átlag (SD), megfigyelt	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS átlag (SE) <sup>A</sup>		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
LS átlagok különbsége (95%-os CI) <sup>A,B</sup>		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	

<sup>A</sup> LS átlag, CI- és p-érték MMRM alapján, a kiindulási legjobb korrigált látásélesség (BCVA) mint kovariáns, a kezelési csoport mint faktor, a vizit és a randomizációhoz használt rétegzési változók (földrajzi régió, kategorikus kiindulási BCVA) mint fix faktorok, valamint a kiindulási BCVA és a vizit és a kezelés és a vizit közötti interakcióra vonatkozó interakciós változók alkalmazásával.

<sup>B</sup> Abszolút különbség az Eylea 8Q12- vagy a 8Q16-csoport mínusz a 2Q8-csoport értéke alapján számítva.

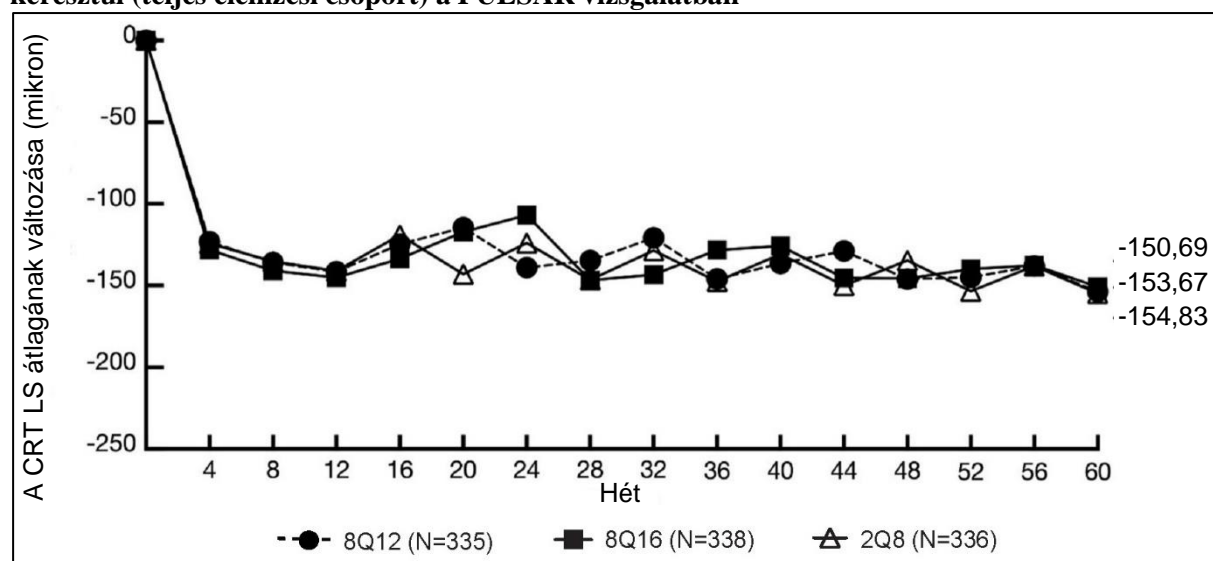
CI: Konfidenciaintervallum

LS: Legkisebb négyzetek

SD: Szórás

SE: Átlag szórása

**1. ábra: A centrális retinavastagság (CRT) LS átlagának változása a kiindulástól 60 héten keresztül (teljes elemzési csoport) a PULSAR vizsgálatban**



## DMO

A diabeteses macula oedemára a fokozott érpermeabilitás és a retina kapillárisainak károsodása jellemző, amelyek következtében látásélesség-csökkenés alakulhat ki.

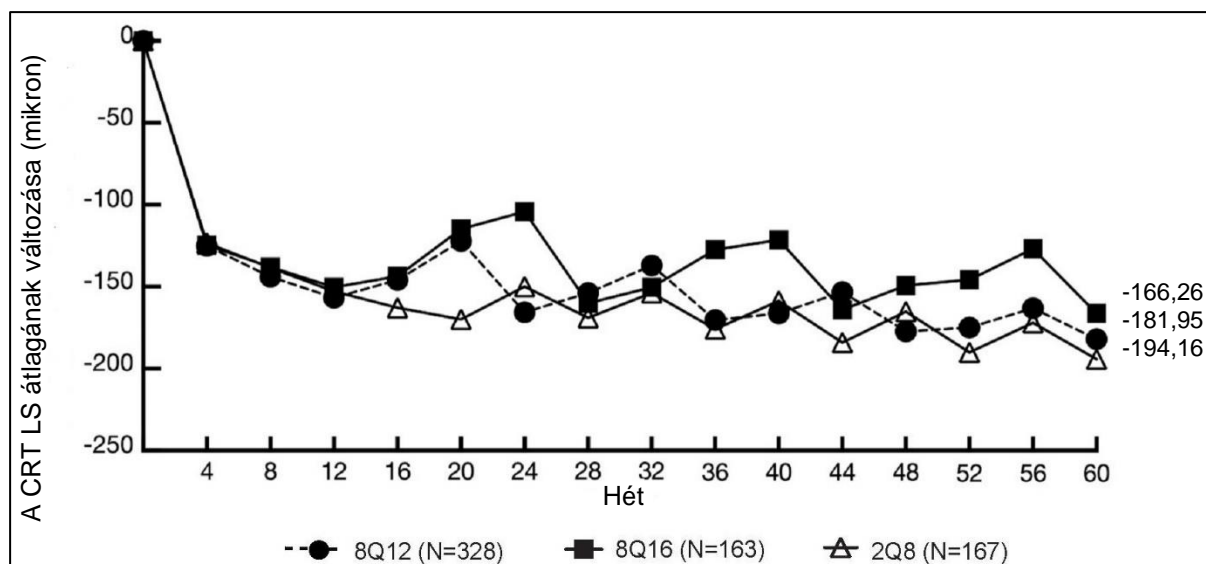
A DMO indikációban a 12 hetente (8Q12) és 16 hetente (8Q16) adagolt 114,3 mg/ml aflibercept farmakodinamikai hatásai kerülnek leírásra a 8 hetente (2Q8) adagolt 40 mg/ml aflibercepthez képest. Ezek a hatások a szivárgási terület változásaként jelennek meg a kiindulási értéktől a 48. és 60. hétig.

**3. táblázat: Farmakodinámiás paraméter (teljes elemzési csoport) a PHOTON vizsgálatban**

Hatásossági végpontok	Hét	Eylea 8Q12 (n = 328)	Eylea 8Q16 (n = 163)	Eylea 2Q8 (n = 167)
<b>A szivárgási terület változása a kiinduláshoz képest [mm<sup>2</sup>]</b>				
Számítási átlag (SD), megfigyelt	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)

SD: Szórás

**2. ábra: A centrális retinavastagság (CRT) LS átlagának változása a kiindulástól 60 héten keresztül (teljes elemzési csoport) a PHOTON vizsgálatban**



### Immunogenitás

Az Eylea 114,3 mg/ml-lel a legfeljebb 48 hétig végzett kezelés után a DMO-val és nAMD-val kezelt betegeknél 1,2-3,8%-ánál mutattak ki az Eylea 114,3 mg/ml elleni, kezelés hatására kialakult antitesteket. A gyógyszer elleni antitestek farmakokinetikára, hatásosságra vagy biztonságosságra gyakorolt hatására utaló jeleket nem figyeltek meg.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### nAMD

##### Vizsgálati célkitűzések

Az Eylea 114,3 mg/ml biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, aktív kontrolllos vizsgálat (PULSAR) keretében értékelték kezelésben nem részesült nAMD-s betegeknél.

Az elsődleges célkitűzés annak megállapítása volt, hogy nAMD-ben szenvedő betegeknél az Eylea 114,3 mg/ml készítménnyel 12 (8Q12) vagy 16 hetes (8Q16) időintervallumban végzett kezelés hatására bekövetkező BCVA-változás nem kisebb mértékű-e, mint a 8 hetente alkalmazott Eylea 40 mg/ml mellett tapasztalható változás.

Másodlagos célkitűzésként vizsgálták az Eylea 114,3 mg/ml készítménynek az anatómiai és egyéb vizuális hatásmutatókra gyakorolt hatását az Eylea 40 mg/ml készítménnyel összevetve, továbbá értékelték az aflibercept biztonságosságát, immunogenitását és farmakokinetikai jellemzőit.

Az elsődleges hatásossági végpont a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) 48. hétig bekövetkező változása volt a kiinduláshoz képest, a diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata (ETDRS) szerinti betűértékkel meghatározva.

Kulcsfontosságú másodlagos végpontok voltak: a BCVA 60. hétig bekövetkező változása a kiinduláshoz képest, valamint azon betegek aránya, akiknél a centrális mezőben sem intraretinalis folyadék (IRF), sem subretinalis folyadék (SRF) nem volt kimutatható a 16. héten.

Egyebek mellett további másodlagos végpontként szerepelt azon betegek aránya, akiknél a kiindulási BCVA a 48. hétig legalább 15 betűt javult; azon betegek aránya, akiknél az ETDRS betűérték a 48. héten legalább 69 (Snellen-törtben kifejezve körülbelül 20/40) volt, valamint a kiindulási értékhez viszonyított változás mértéke, az Amerikai Egyesült Államok Nemzeti Szemészeti Intézetének 25 tételes látásfunkciós kérdőívén (NEI-VFQ-25) elért összpontszám a 48. héten.

A PULSAR vizsgálatban összesen 1009 beteg kezelet. A betegeket 1:1:1 arányban a 3 párhuzamos kezelési csoport egyikébe osztották be:

1. 12 hetente adagolt Eylea 114,3 mg/ml (8Q12)
2. 16 hetente adagolt Eylea 114,3 mg/ml (8Q16)
3. 8 hetente adagolt Eylea 40 mg/ml (2Q8)

Minden beteg 3 kezdeti injekciót kapott a kijelölt dózissból 4 hetes időközönként. A vizsgálati protokoll szerint a 8Q12 és a 8Q16 csoportokban a kezelések közötti intervallumot csökkenteni kellett, ha mind a két alábbi feltétel teljesült:

1. a BCVA >5 betűvel történő romlása a 12. héttől és
2. a centrális retinavastagság (CRT) >25 mikron értékkel történő növekedése a 12. héttől vagy újonnan kialakult fovealis vérzés vagy új fovealis neovascularisatio esetén.

Függetlenül attól, hogy az 1. évben változatlanul hagyták vagy csökkentették a kezelési időintervallumokat, a vizsgálati protokoll szerint az 52. héttől minden 8Q12- és 8Q16-csoportba randomizált beteg jogosult volt arra, hogy az injekciók beadása közötti időtartamot növeljék (4-hetes emelésekkel), amennyiben az alábbi feltételek teljesültek:

1. a BCVA <5 betűvel történő romlása a 12. héttől, és
2. OCT (*Optical Coherence Tomography*) -vel igazoltan nincsen folyadék a centrális mezőben, és
3. nincs újonnan kialakult fovealis vérzés vagy fovealis neovascularisatio.

Azoknál a betegeknél, akiknél nem teljesültek a kezelési időintervallum csökkentésének vagy növelésének feltételei, az adagolási intervallum változatlan maradt. Az injekciók között eltelt legrövidebb időtartam 8 hét volt minden csoportban.

Kétoldali betegségben szenvedő betegeknél megengedett volt, hogy a másik szemükben vagy Eylea 40 mg/ml-rel vagy egyéb VEGF-gátló gyógyszerrel végzett kezelést kapjanak.

#### *Kiindulási betegjellemzők*

A betegek életkora 50-től 96 évig terjedt; az átlagéletkor 74,5 év volt.

A betegek körülbelül 92%-a (309/335) a 8Q12-csoportba randomizált betegek körében, illetve 87% (295/338) a 8Q16-csoportba randomizált betegek között 65 éves vagy annál idősebb volt; és körülbelül 51-51%-uk (172/335 a 8Q12-csoportban és illetve 171/338 a 8Q16-csoportban) 75 éves vagy annál idősebb volt.

#### *Eredmények*

Azoknál a 8Q12-, 8Q16-, illetve 2Q8-csoportba sorolt betegeknél, akik a 48. hétig kezelés alatt álltak, a beadott injekciók számának medián (átlag) értéke 6,0 (6,1); 5,0 (5,2); illetve 7,0 (6,9) volt.

A 48. héten a 8Q12 csoportban a betegek 79,4%-a megtartotta a Q12 intervallumokat, míg a 8Q16 csoportban a betegek 76,6%-a megtartotta a Q16 intervallumokat.

Azoknál a 8Q12-, 8Q16-, illetve 2Q8-csoportba sorolt betegeknél, akik 60. hétig kezelés alatt álltak, a beadott injekciók számának medián (átlag) értéke 7,0 (7,1); 6,0 (6,2); illetve 9,0 (8,8) volt.

A 60. héten a 8Q12 csoportban a betegek 43,1%-ának adagolási intervallumát 16 hetesre, a 8Q16 csoportban pedig a betegek 38,5%-ának adagolási intervallumát 20 hetesre hosszabbították meg.

A 8Q12 és a 8Q16 séma szerinti kezelésekről beigazolódott, hogy nem rosszabbak, mint a 2Q8 séma szerinti kezelés, és azzal klinikailag egyenértékűek a „BCVA 48. hétig bekövetkező átlagos változása” elsődleges hatásossági végpont és a „BCVA 60. hétig bekövetkező átlagos változása” kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpont tekintetében.

Ezenfelül (az összevont 8Q12- és 8Q16-csoportadatok alapján) az Eylea-kezelés jobbnak bizonyult, mint a 2Q8 séma szerinti kezelés az „azon betegek aránya a 16. héten, akiknél a centrális mezőben sem intraretinalis folyadék (IRF), sem subretinalis folyadék (SRF) nem volt kimutatható” kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpont tekintetében (lásd 4. táblázat).

#### 4. táblázat: A PULSAR vizsgálat hatásossági kimenetelei

Hatásossági kimenetek	Hét	Eylea 8Q12 (n = 335)	Eylea 8Q16 (n = 338)	Eylea 2Q8 (n = 336)
Az ETDRS szerinti betűértékkel mért BCVA változása a kiinduláshoz képest <sup>D</sup>				
Számítani átlag (SD), megfigyelt	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS átlag (SE) <sup>A</sup>		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
LS átlagok különbsége (95%-os CI) <sup>A,B</sup>		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-érték (egyoldalas non-inferioritási vizsgálat 4 betűs határral) <sup>A,B</sup>		0,0009	0,0011	
Számítani átlag (SD), megfigyelt	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS átlag (SE) <sup>A</sup>		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
LS átlagok különbsége (95%-os CI) <sup>A,B</sup>		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-érték (egyoldalas non-inferioritási vizsgálat 4 betűs határral) <sup>A,B</sup>		0,0002	<0,0001	
Azon betegek, akiknél a centrális mezőben sem IRF, sem SRF nem volt kimutatható <sup>D</sup>				
Arány (LOCF)	16	63,3%		51,6%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		11,7% (5,3%; 18,2%)		
p-érték (egyoldalas szuperioritási vizsgálat) <sup>B,C</sup>		0,0002		
Arány (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		11,7% (4,5%; 18,9%)	7,5% (0,1%; 14,8%)	
Arány (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		0,0% (-6,6%; 6,7%)	-2,2% (-8,9%; 4,4%)	
Azon betegek, akiknél az ETDRS betűérték legalább 69 (Snellen-tört: körülbelül 20/40) <sup>D</sup>				
Arány (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		-0,2% (-6,6%; 6,2%)	-2,2% (-8,4%; 4,0%)	
Arány (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		-1,1% (-7,5%; 5,3%)	-2,3% (-8,7%; 4,1%)	
Azon betegek, akiknél a BCVA legalább 15 betűt javult a kiinduláshoz képest <sup>D</sup>				
Arány (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		-1,7% (-7,8%; 4,3%)	-0,9% (-7,0%; 5,1%)	
Arány (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		0,1% (-6,2%; 6,3%)	-0,7% (-6,9%; 5,5%)	

<sup>A</sup> LS átlag, CI és p-érték MMRM alapján, a kiindulási legjobb korrigált látásélesség (BCVA) mint kovariáns, a kezelési csoport mint faktor, a vizit és a randomizációhoz használt rétegzési változók (földrajzi régió, kategorikus kiindulási BCVA) mint fix faktorok, valamint a kiindulási BCVA és a vizit és a kezelés és a vizit közötti interakcióra vonatkozó interakciós változók alkalmazásával.

<sup>B</sup> Abszolút különbség az Eylea 8Q12- vagy a 8Q16-csoport mínusz a 2Q8-csoport értéke alapján számítva.

<sup>C</sup> Mantel-Haenszel súlyozott kezelési különbség a randomizációhoz használt rétegzési változók (földrajzi régió, kategorikus kiindulási BCVA) és a normál közelítéssel számított CI alapján.

<sup>D</sup> Teljes elemzési csoport

CI: Konfidenciaintervallum

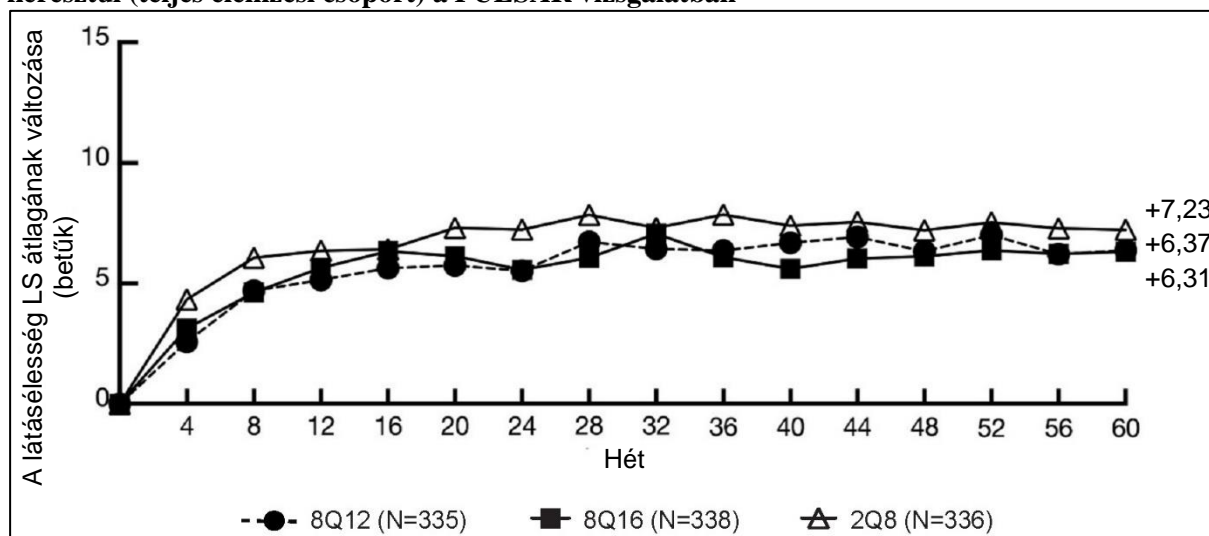
LOCF: Utolsó megfigyelt érték továbbvitele

LS: Legkisebb négyzet



SD: Szórás  
SE: Átlag szórása

**3. ábra: A BVCA LS átlagának változása az ETDRS betűértékkel mérve a kiindulástól 60 héten keresztül (teljes elemzési csoport) a PULSAR vizsgálatban**



Az aflibercept minden adagolási sémában (8Q12, 8Q16, 2Q8) jelentős javulást eredményezett a kiinduláshoz képest az előre meghatározott másodlagos hatásossági végpont tekintetében, az Amerikai Egyesült Államok Nemzeti Szemészeti Intézetének 25 tételes látásfunkciós kérdőíve (NEI-VFQ-25) szerint.

Nem mutatkozott klinikailag jelentős különbség a 8Q12-, a 8Q16- és a 2Q8-csoportok között a kiindulási NEI-VFQ-25-összpontszám 48. hétig bekövetkező változása tekintetében.

Az életkor, nem, földrajzi régió, etnikum, rassz, kiindulási BCVA és leasio-típus szerinti értékelhető alcsoportokban tapasztalt hatásossági eredmények összhangban voltak az átlag-populációra jellemző eredményekkel.

Általában a hatásosság a 60. hétig fennmaradt.

#### DMO

##### Vizsgálati célkitűzések

Az Eylea 114,3 mg/ml biztonságosságát és hatásosságát randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, aktív kontrollos vizsgálat (PHOTON) során értékelték DMO-ban szenvedő betegeknél.

Az elsődleges célkitűzés annak megállapítása volt, hogy az Eylea 114,3 mg/ml készítménnyel 12 vagy 16 hetes időintervallumban végzett kezelés hatására bekövetkező BCVA-változás nem kisebb mértékű-e, mint a 8 hetente alkalmazott Eylea 40 mg/ml esetén tapasztalható változás.

Másodlagos célkitűzésként vizsgálták az Eylea 114,3 mg/ml készítménynek az anatómiai és egyéb vizuális hatásmutatókra gyakorolt hatását az Eylea 40 mg/ml készítményével összevetve, továbbá értékelték az aflibercept biztonságosságát, immunogenitását és farmakokinetikai jellemzőit.

Az elsődleges hatásossági végpont a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) 48. hétig bekövetkező változása volt a kiinduláshoz képest, a Diabetikus retinopathia korai kezelésének vizsgálata (ETDRS) szerinti betűértékkel meghatározva.

Az egyik kulcsfontosságú másodlagos végpont a BCVA 60. hétig bekövetkező változása volt a kiinduláshoz képest.

Egyebek mellett további másodlagos végpontként szerepelt azon betegek aránya, akiknél a kiindulási BCVA a 48. hétig legalább 15 betűt javult; azon betegek aránya, akiknél az ETDRS betűérték a 48. héten legalább 69 (Snellen-törtben kifejezve körülbelül 20/40) volt; valamint az Amerikai Egyesült Államok Nemzeti Szemészeti Intézetének 25 tételes látásfunkciós kérdőívén (NEI-VFQ-25) elért összpontszám 48. hétig bekövetkező változása a kiinduláshoz képest.

A PHOTON vizsgálatban összesen 658 beteget kezeltek. A betegeket 2:1:1 arányban a 3 párhuzamos kezelési csoport egyikébe osztották:

1. 12 hetente adagolt Eylea 114,3 mg/ml (8Q12)
2. 16 hetente adagolt Eylea 114,3 mg/ml (8Q16)
3. 8 hetente adagolt Eylea 40 mg/ml (2Q8)

A 8Q12 és 8Q16 csoport valamennyi betege 3 kezdő injekciót kapott, a 2Q8 csoport valamennyi betege pedig 5 kezdő injekciót kapott 4 hetes időközönként.

A vizsgálati protokoll alapján a 8Q12 és 8Q16 időintervallumot csökkenteni kellett, ha mind a két alábbi feltétel teljesült:

1. a BCVA >10 betűvel történő romlása a 12. héttől a perzisztáló vagy rosszabbodó DMO-val összefüggésben, és
2. a CRT >50 mikronnal történő növekedése a 12. héttől.

Függetlenül attól, hogy az 1. évben változatlanul hagyták vagy csökkentették a kezelési intervallumokat, a vizsgálati protokoll szerint az 52. héttől minden 8Q12- és 8Q16-csoportba randomizált beteg jogosult volt arra, hogy az injekciók beadása közötti időtartamot növeljék (4-hetes emelésekkel), amennyiben az alábbi feltételek teljesültek:

1. a BCVA <5 betűvel történő romlása a 12. héttől és
2. SD-OCT (*Spectral Domain Optical Coherence Tomography*)-vel igazoltan a CRT <300 mikron (vagy <320 mikron, ha a mérés a retina pigmenthámját is magában foglalta).

Azoknál a betegeknél, akiknél nem teljesültek a kezelési időintervallum csökkentésének vagy növelésének feltételei, az adagolási intervallum változatlan maradt. Az injekciók között eltelt legrövidebb időtartam 8 hét volt minden csoportban.

Kétoldali betegségben szenvedő betegeknél megengedett volt, hogy a másik szemükben Eylea 40 mg/ml-kezelést kapjanak.

#### *Kiindulási betegjellemzők*

A betegek életkora 24-től 90 évig terjedt; az átlagéletkor 62,3 év volt.

A betegek körülbelül 44%-a (143/328) a 8Q12-csoportba randomizáltak körében, és 44%-a (71/163) a 8Q16-csoportba randomizáltak körében 65 éves vagy annál idősebb volt; és körülbelül 11%-uk (36/328) volt a 8Q12-csoportban, illetve 14%-uk (14/163) a 8Q16-csoportban 75 éves vagy annál idősebb.

A DMO miatt korábban kezelt betegek aránya kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportok között (43, 6% a 8Q12-, 43, 6% a 8Q16- és 44, 3% a 2Q8 csoportban).

#### *Eredmények*

Azoknál a 8Q12-, 8Q16-, illetve 2Q8-csoportba sorolt betegeknél, akik a 48. hétig kezelés alatt álltak, a beadott injekciók számának medián (átlag) értéke 6,0 (6,0); 5,0 (5,0); illetve 8,0 (7,9) volt.

A 48. héten a 8Q12 csoportban a betegek 91,0%-a megtartotta a Q12 intervallumokat, míg a 8Q16 csoportban a betegek 89,1%-a tartotta meg a Q16 intervallumokat.

Azoknál a 8Q12-, 8Q16-, illetve 2Q8-csoportba sorolt betegeknél, akik a 60. hétig kezelés alatt álltak, a beadott injekciók számának medián (átlag) értéke 7,0 (7,0); 6,0 (6,0); illetve 10,0 (9,8) volt. A 60. héten a 8Q12 csoportban a betegek 42,6%-ának adagolási intervallumát 16 hetesre, a 8Q16 csoportban pedig a betegek 34,2%-ának adagolási intervallumát 20 hetesre hosszabbították meg.

Az Eylea-kezelésről (mind a 8Q12-, mind a 8Q16-csoportokban) beigazolódott, hogy non-inferior a 2Q8 séma szerinti kezeléshez képest, és azzal klinikailag egyenértékű a „BCVA 48. hétig bekövetkező átlagos változása” elsődleges hatásossági végpont és a „BCVA 60. hétig bekövetkező átlagos változása” kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpont tekintetében.

**5. táblázat: A PHOTON vizsgálat hatásossági kimenetelei**

Hatásossági kimenetel	Hét	Eylea 8Q12 (n = 328)	Eylea 8Q16 (n = 163)	Eylea 2Q8 (n = 167)
Az ETDRS szerinti betűértékkel mért BCVA változása a kiinduláshoz képest <sup>D</sup>				
Számtani átlag (SD), megfigyelt	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS átlag (SE) <sup>A</sup>		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
LS átlagok különbsége (95%-os CI) <sup>A,B</sup>		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-érték (egyoldalas non-inferioritási vizsgálat 4 betűs határral) <sup>A,B</sup>		<0,0001	0,0031	
Számtani átlag (SD), megfigyelt	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS átlag (SE) <sup>A</sup>		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
LS átlagok különbsége (95%-os CI) <sup>A,B</sup>		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-érték (egyoldalas non-inferioritási vizsgálat 4 betűs határral) <sup>A,B</sup>		0,0003	0,0122	
Azon betegek, akiknél az ETDRS betűérték legalább 69 (Snellen-tört: körülbelül 20/40) <sup>D</sup>				
Arány (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		2,45% (-6,47%; 11,36%)	-0,67% (-11,16%; 9,82%)	
Arány (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		4,34% (-4,72%; 13,40%)	1,63% (-8,91%; 12,17%)	
Azon betegek, akiknél a BCVA legalább 15 betűt javult a kiinduláshoz képest <sup>D</sup>				
Arány (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		-4,64% (-12,30%; 3,02%)	-7,14% (-15,45%; 1,17%)	
Arány (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Arányok korrigált különbsége (95%-os CI) <sup>B,C</sup>		-5,01% (-13,04%; 3,02%)	-10,78% (-19,27%; -2,29%)	

<sup>A</sup> LS átlag, CI és p-érték MMRM alapján, a kiindulási legjobb korrigált látásélesség (BCVA) mint kovariáns, a kezelési csoport mint faktor, a vizit és a randomizációhoz használt rétegzési változók (földrajzi régió, kategorikus kiindulási BCVA) mint fix faktorok, valamint a kiindulási BCVA és a vizit és a kezelés és a vizit közötti interakcióra vonatkozó interakciós változók alkalmazásával.

<sup>B</sup> Abszolút különbség az Eylea 8Q12- vagy a 8Q16-csoport mínusz a 2Q8-csoport értéke alapján számítva.

<sup>C</sup> Mantel-Haenszel súlyozott kezelési különbség a randomizációhoz használt rétegzési változók (földrajzi régió, kategorikus kiindulási BCVA) és a normál közelítéssel számított CI alapján.

<sup>D</sup> Teljes elemzési csoport

CI: Konfidenciaintervallum

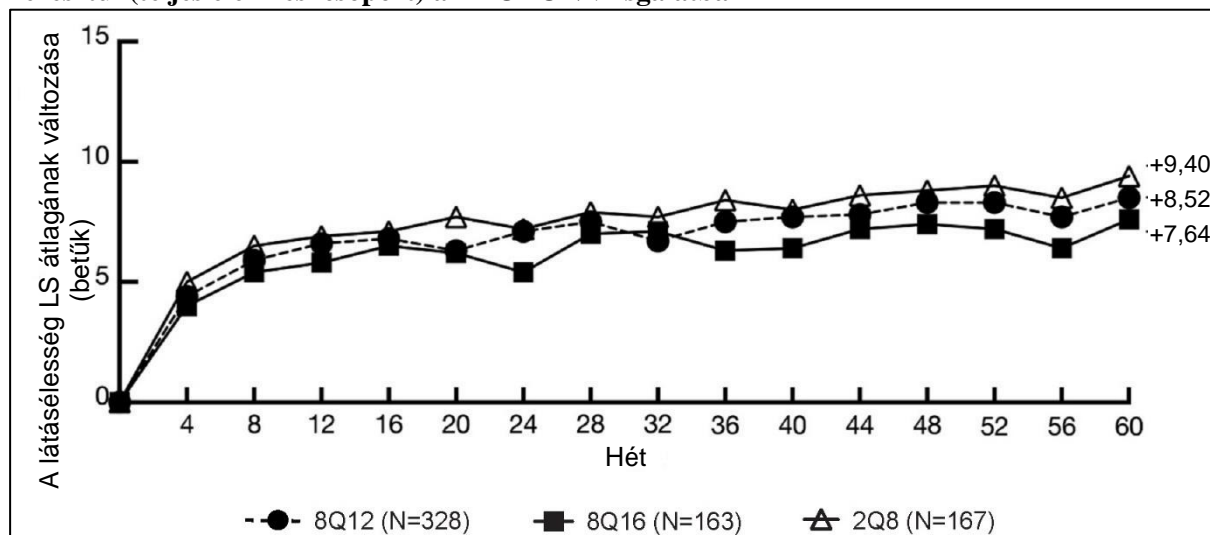
LOCF: Utolsó megfigyelt érték továbbvitele

LS: Legkisebb négyzet

SD: Szórás

SE: Átlag szórása

**4. ábra: A BVCA LS átlagának változása az ETDRS betűértékkel mérve a kiindulástól 60 héten keresztül (teljes elemzési csoport) a PHOTON vizsgálatban**



Az Eylea minden adagolás mellett (8Q12, 8Q16, 2Q8) jelentős javulást eredményezett a kiinduláshoz képest az előre meghatározott másodlagos hatásossági végpont tekintetében, az Amerikai Egyesült Államok Nemzeti Szemészeti Intézetének 25 tételes látásfunkciós kérdőíve (NEI-VFQ-25) szerint. Nem mutatkozott klinikailag jelentős különbség a 8Q12-, a 8Q16- és a 2Q8-csoportok között a kiindulási NEI-VFQ-25-összpontszám 48. hétig bekövetkező változása tekintetében.

Az életkor, nem, földrajzi régió, etnikum, rassz, kiindulási BCVA és kiindulási CRT és korábbi DMO-kezelés szerinti értékelhető alcsoportokban tapasztalt hatásossági eredmények összhangban voltak az összátlag-populációra jellemző eredményekkel. Általában a hatásosság a 60. hétig fennmaradt.

A korábban kezelt betegek alkotta alcsoportokban a kezelések hatása hasonló volt a korábban nem kezelt betegeknél tapasztalt hatásokhoz.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az aflibercept vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől nAMD és DMO indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás / Eloszlás

Az intravitrealis alkalmazást követően az aflibercept a szemből lassan szívódik fel a szisztémás keringésbe, és ott elsősorban a VEGF-fel képzett inaktív, stabil komplexként figyelhető meg. Ugyanakkor csak a „szabad aflibercept” képes az endogén VEGF megkötésére.

8 mg aflibercept egyoldali intravitrealis adagolását követően a szabad aflibercept átlagos (SD)  $C_{max}$  értéke a plazmában 0,25 (0,21) mg/ml és a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő mediánja 1 nap volt az nAMD-s és a DMO-s populáció adatainak összesítése alapján. A szabad aflibercept akkumulációja a plazmában a havonta adott 3 kezdeti adagot követően minimális volt. Ezt követően nem figyeltek meg további akkumulációt. Ezeket az adatokat a populációs farmakokinetikai elemzések is alátámasztják.

## Elimináció

Mivel az Eylea fehérje alapú gyógyszer, nem végeztek a metabolizmusával kapcsolatos vizsgálatokat.

Az aflibercept eliminációja várhatóan mind a szabad endogén VEGF-hez való kötődés révén megvalósuló targetmediált diszpozíció, mind proteolízissel megvalósuló metablizmus útján történik. A szabad aflibercept már nem mérhető plazmakoncentrációjának eléréséig eltelt medián időtartam 3 hét volt 8 mg intravitrealis beadása esetén.

## Vese- vagy májkárosodás

Az Eylea 114,3 mg/ml készítménnyel nem végeztek specifikus vizsgálatokat vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Az aflibercept szisztémás expozíciója az enyhe vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt, mint a normál vesefunkciójú betegeknél. Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegekről rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat nem utal arra, hogy az aflibercept szisztémás expozícióját befolyásolná a normál májfunkciójú betegekhez képest.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Aflibercepttel intravitrealisan kezelt majmoknál a maximális humán expozíciós szintet meghaladó szisztémás expozíció mellett az orrkagylók légúti hámjának erosióit és fekélyeit figyelték meg. A  $C_{max}$ - és AUC-értékek alapján a szabad aflibercepttel kapcsolatos szisztémás expozíció körülbelül 26-szor, illetve 33-szor volt magasabb a felnőtt betegek megfelelő értékeivel történő összehasonlításban, a 8 mg-os adag intravitrealis alkalmazást követően. Majmok esetében, a 0,5 mg/szemnek megfelelő, káros hatást nem okozó szintnél (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) a szisztémás expozíció a  $C_{max}$ - és AUC-értékek alapján 3,2-ször, illetve 3,8-szor magasabbnak mutatkozott, ha ezeket az értékeket a felnőtt betegek megfelelőértékeivel hasonlították össze.

Az aflibercept mutagén vagy karcinogén hatásának lehetőségével kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

Az aflibercept intrauterin fejlődésre gyakorolt hatását egy embriófötális fejlődési vizsgálat során igazolták, amelyet vemhes nyulakkal, a gyógyszer intravénás (3-60 mg/ttkg) és szubctan (0,1-1 mg/ttkg) alkalmazásával végeztek. Az anyai NOAEL a 3 mg/ttkg-os (i.v.), illetve az 1 mg/ttkg-os (s.c.) dózisonál volt. Fejlődési NOAEL-t nem azonosítottak. 0,1 mg/ttkg dózisonál a  $C_{max}$ - és kumulatív AUC-értékek alapján a szabad aflibercepttel kapcsolatos szisztémás expozíció ugyanúgy 1,0-szeres, illetve 1,0-szeres a felnőtt betegek megfelelő értékeivel történő összehasonlításban, a 8 mg-os adag intravitrealis alkalmazást követően.

A férfi és női termékenységre kifejtett hatásokat egy majmokkal végzett, 6 hónapos vizsgálat részeként értékelték, amelynek során intravénásan, 3-30 mg/ttkg-os dózistartományban alkalmaztak afliberceptet. A menstruáció elmaradását vagy rendszertelenné válását összefüggésbe hozták a női reprodukciós hormonszintek változásával, továbbá a spermiumok morfológiájának és motilitásának változását észlelték az összes dózisszint esetén. A 3 mg/ttkg-os intravénás adag mellett,  $C_{max}$ - és AUC-értékek alapján a szabad aflibercepttel kapcsolatos szisztémás expozíció körülbelül 377-szer, illetve 104-szer magasabb volt, mint az embereknél mért expozíció a 8 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően. Az összes változás reverzibilis volt.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

szacharóz  
arginin-hidroklorid  
hisztidin-hidroklorid-monohidrát  
hisztidin  
poliszorbát 20  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tárolandó.

A bontatlan injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet a hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Injekciós üveg (I-es típusú üveg) fehér fedelű alumíniumkupakkal lezárt szürke (klórbutil) gumidugóval és egy 18 G-s, 5 mikronos filteres tűvel.

Injekciós üvegenként 0,263 ml oldatot tartalmaz.

Kiszerelés: 1 db injekciós üveg és 1 db filteres tű.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

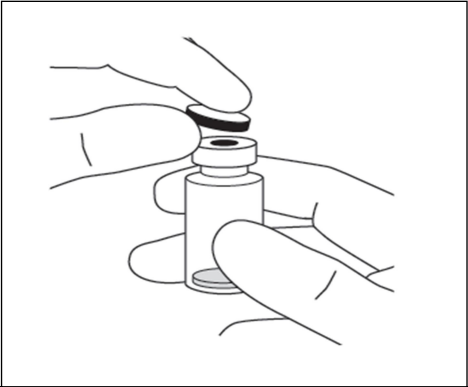
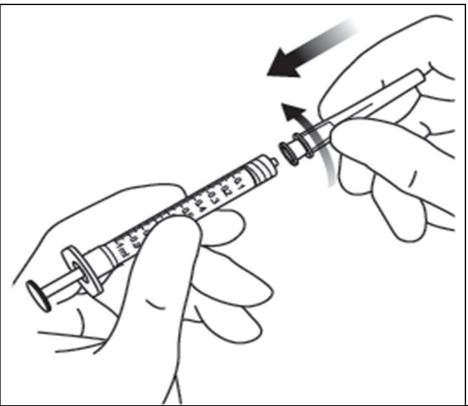
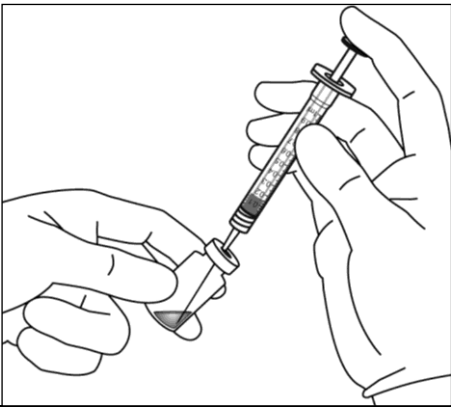
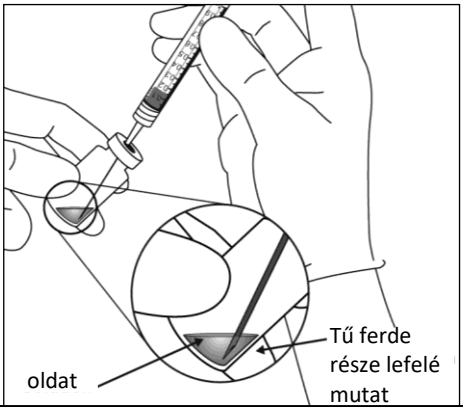
Az injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalommal, egy szem kezelésére használatos. Több dózis kinyerése egy injekciós üvegből növelheti a kontamináció és a következményes fertőzések kockázatát.

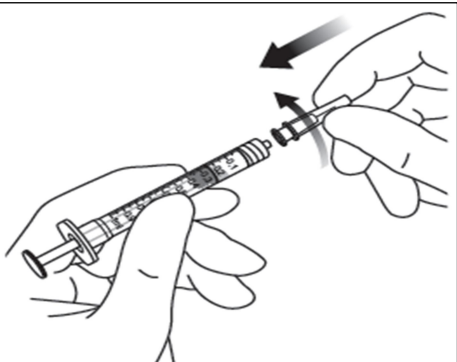
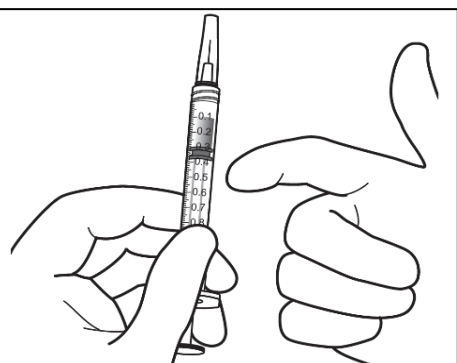
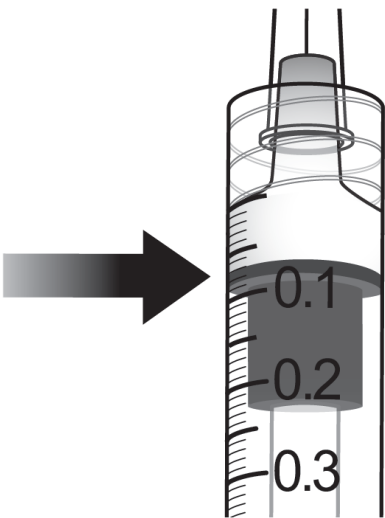
Ne alkalmazza a készítményt, ha a csomagolás vagy annak részei lejárt szavatosságúak, sérültek vagy ha azokat korábban manipulálták. Ellenőrizze az injekciós üvegen lévő címkét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy Ön az alkalmazni kívánt hatáserősségű Eylea-készítményt készül alkalmazni. A 8 mg-os adag alkalmazásához az Eylea 114,3 mg/ml-es injekciós üveg használata szükséges.

18 G-s, 5 mikronos filteres tű:

- Tompa filteres tű (BD blunt filter [fill] needle) nem alkalmas bőrön keresztüli injekciózásra.
- Ne autoklávozza a tompa filteres tűt (BD blunt filter [fill] needle).
- A filteres tű pirogénmentes. Ne használja a tűt, amennyiben a közvetlen csomagolása sérült.
- A használt tompa filteres tűt (BD Blunt Filter [fill] Needle) dobja a hegyes tárgyakat gyűjtő megfelelő edénybe.
- Figyelmeztetés: A filteres tű többszöri használata fertőzéshez vagy más betegség vagy sérülés kialakulásához vezethet.

Az intravitrealis injekciózást 30 G × 13 mm-es injekciós tűvel kell kivitelezni *(nem része a csomagolásnak)*.

1.	<p>Felhasználás előtt az oldatos injekciót vizuálisan meg kell vizsgálni.  <b>Ne használja</b> az injekciós üveget, ha részecskék, zavarosság vagy elszíneződés látható benne.</p>	
2.	<p>Távolítsa el a műanyag kupakot, és fertőtlenítse az injekciós üveg gumidugójának külső részét.</p>	
3.	<p>Használjon aszeptikus technikát a 3–10. lépés kivitelezéséhez.  Csatlakoztassa a dobozban mellékelt szűrővel (filter) ellátott tűt egy 1 ml-es, steril Luer-záras fecskendőre.</p>	
4.	<p>Nyomja bele a filteres tűt az injekciós üveg gumidugójának közepébe olyan mélyre, hogy teljesen belemenjen az üvegbe és a tű hegye elérje az injekciós üveg alját vagy az aljának a peremét.</p>	
5.	<p>Szívja fel a fecskendőbe az Eylea injekciós üvegének teljes tartalmát úgy, hogy eközben az injekciós üveget függőleges helyzetben, kicsit döntve tartja, ezzel elősegítve az üveg teljes tartalmának felszívását. A levegő bejutásának megakadályozása érdekében biztosítsa, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban. Az üveget tartsa megdöntve a felszívás alatt, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban.</p>	
		
6.	<p>Az injekciós üvegből történő felszívás során győződjön meg róla, hogy a dugattyúszár teljes mértékben hátra van húzva azért, hogy teljesen kiürülhessen a filteres tű. Az injekciózást követően a fel nem használt gyógyszer meg kell semmisíteni.</p>	
7.	<p>Távolítsa el, és megfelelően semmisítse meg a filteres tűt.  <b>Megjegyzés:</b> A filteres tű <b>nem</b> használható intravitrealis injekciózáshoz.</p>	

8.	Stabilan csavarja a 30 G × 13 mm-es injekciós tűt a fecskendő végének Luer-zárjába.	
9.	A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.	
10.	Az összes buborék, valamint a feleslegben lévő gyógyszer eltávolításához lassan nyomja előre a dugattyút addig, amíg a dugattyú sík pereme egyvonalba kerül a fecskendőn lévő, <b>0,07 ml</b> -t jelző vonallal.	 <p data-bbox="954 1037 1166 1093">Az oldat, miután eltávolították belőle a légbuborékokat és a feleslegben lévő gyógyszert</p> <p data-bbox="772 1149 887 1189">Adagjelző vonal 0,07 ml-hez</p> <p data-bbox="1222 1279 1331 1312">A dugattyú-sík pereme</p>

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírásoknak megfelelően kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/797/003



**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. november 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. július 13.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer, New York 12144  
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre vonatkozó PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

### Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

#### • **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A termék bevezetés előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamnak meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal a végső oktatóanyagról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az illetékes nemzeti hatóságokkal történt egyeztetést és elfogadást követően minden tagállamban, ahol az Eylea forgalomba kerül, a myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV), mint új javallat bevezetésekor és a bevezetést követően minden szemészeti szakrendelést, ahol várhatóan Eylea-t alkalmaznak, egy szakorvosoknak szóló frissített információs csomaggal lát el, amely a következőket tartalmazza:

- Szakorvosoknak szóló információ
- Az intravitrealis injekciós eljárást bemutató videofilm
- Az intravitrealis injekciós eljárást bemutató piktogram
- Betegeknek szóló információs csomagok (csak felnőttek részére)

Az oktatóanyag szakorvosoknak szóló információs anyagának a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Az intravitrealis injekció beadásának módszerei beleértve a 30 G-s tű használatát és az injekció beadásának szögét
- Az injekciós üveg csak egyszeri alkalmazásra szolgál
- A túladagolás elkerülése érdekében az Eylea beadása előtt a folyadéktöbblet eltávolításának szükségessége az előretöltött fecskendőből (csak felnőttek részére),
- Beteg megfigyelése az intravitrealis injekciót követően
- Az intravitrealis injekciózással kapcsolatban fellépő nemkívánatos események kulcsfontosságú jelei és tünetei, beleértve az endophthalmitist, az intraocularis gyulladást, a megemelkedett intraocularis nyomást, a retinalis pigment epithelium szakadást és a cataractát
- Fogamzóképes nők hatékony fogamzásgátló módszert kell, hogy alkalmazzanak, illetve terhes nőknél nem alkalmazható az Eylea (csak felnőttek részére).

A következő kulcselem csak a 40 mg/ml-es készítményre vonatkozik:

- Az előretöltött fecskendő és a gyermekgyógyászati adagoló eszköz csak egyszeri alkalmazásra szolgálnak.

A következő kulcsfontosságú elemek specifikusan a ROP (koraszülött retinopathia) javallatra vonatkoznak:

- A gyermekgyógyászati adagolóeszköz használata kötelező
- A gyermekgyógyászati adagolóeszköz megfelelő előkészítésének szükségessége az injekció beadása előtt.

Az oktatóanyag betegeknek szóló információs anyaga felnőttek részére egy betegájékoztató füzetből és ennek a hanganyagából áll. A betegájékoztató füzet ezeket a kulcsfontosságú elemeket tartalmazza:

- Betegtájékoztató
- Kinek adható az Eylea
- Hogyan kell felkészülni az Eylea-kezelésre
- Melyek az Eylea-kezelést követő lépések
- Az intravitrealis injekciózással kapcsolatban fellépő súlyos nemkívánatos események kulcsfontosságú jelei és tünetei, beleértve az endophthalmitist, az intraocularis gyulladást, a megemelkedett intraocularis nyomást, a retinalis pigment epithelium szakadást és a cataractát
- Mikor kell egészségügyi szakember sürgős segítségét kérni
- Fogamzóképes nők hatékony fogamzásgátló módszert kell, hogy alkalmazzanak, illetve terhes nőknél nem alkalmazható az Eylea.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  
**DOBOZ**  
**Előretöltött fecskendő**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
aflibercept

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

1 előretöltött fecskendő 3,6 mg afliberceptet tartalmaz 0,09 ml oldatban (40 mg/ml).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: E 432, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,  
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium-klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció, előretöltött fecskendőben

1 előretöltött fecskendő 3,6 mg afliberceptet tartalmaz 0,09 ml oldatban (40 mg/ml).  
2 mg/0,05 ml 1 egyszeri adaghoz.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Intravitrealis alkalmazás.  
Kizárólag egyszeri használatra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Csak a beadásra szolgáló, tiszta helyiségben nyissa ki a steril buboréksomagolást.  
A többletmennyiséget az injekció beadása előtt ki kell nyomni.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP



**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/797/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  
**Előretöltött fecskendő**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció

aflibercept

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

1 előretöltött fecskendő 3,6 mg afliberceptet tartalmaz 0,09 ml oldatban (40 mg/ml).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

1 előretöltött fecskendő 3,6 mg afliberceptet tartalmaz 0,09 ml oldatban (40 mg/ml).

2 mg/0,05 ml 1 egyszeri adaghoz.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Intravitrealis alkalmazás.

Kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Csak a beadásra szolgáló, tiszta helyiségben nyissa ki a steril buboréksomagolást.

A többletmennyiséget az injekció beadása előtt ki kell nyomni.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/797/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ  
ADATOK  
CÍMKE  
Előretöltött fecskendő**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció  
aflibercept  
Intravitrealis alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE  
VONATKOZTATVA**

Kinyerhető térfogat 0,09 ml.

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  
**DOBOZ**  
**Injekciós üveg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció injekciós üvegben  
aflibercept

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

1 injekciós üveg 4 mg afliberceptet tartalmaz 0,1 ml oldatban (40 mg/ml)

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: E 432, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,  
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium-klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció, injekciós üvegben

1 injekciós üveg 4 mg afliberceptet tartalmaz 0,1 ml oldatban (40 mg/ml).

18G filteres tű

2 mg/0,05 ml 1 egyszeri adaghoz.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Intravitrealis alkalmazás.  
Injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
A többletmennyiséget az injekció beadása előtt ki kell nyomni.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/797/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

<b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b>
---

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ  
ADATOK  
CÍMKE  
Injekciós üveg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Eylea 40 mg/ml oldatos injekció  
aflibercept  
Intravitrealis alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE  
VONATKOZTATVA**

Kinyerhető térfogat 0,1 ml.

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÜLSŐ DOBOZ – INJEKCIÓS ÜVEG****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eylea 114,3 mg/ml oldatos injekció  
aflibercept

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

1 injekciós üveg 30,1 mg afliberceptet tartalmaz 0,263 ml oldatban (114,3 mg/ml)

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: szacharóz, arginin-hidroklorid, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció  
1 injekciós üveg 30,1 mg afliberceptet tartalmaz 0,263 ml oldatban (114,3 mg/ml).  
18G filteres tű

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Intravitrealis alkalmazás  
Kizárólag egyszeri használatra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!  
30,1 mg/0,263 ml  
Egyszeri adag: 8 mg/0,07 ml  
A többlettérfogatot az injekció beadása előtt ki kell nyomni.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/797/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**CÍMKE – INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Eylea 114,3 mg/ml oldatos injekció  
aflibercept  
Intravitrealis alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30,1 mg/0,263 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felnőtt beteg számára

### Eylea 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben aflibercept

#### FELNÖTTEK

A koraszülött csecsemők gondozóinak szóló információkat lásd a betegtájékoztató másik oldalán.  
[1 nyelvű betegtájékoztató esetén alkalmazandó]

A koraszülött csecsemők gondozóinak szóló információkat lásd lent [2 vagy több nyelvű betegtájékoztató esetén alkalmazandó]

**Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eylea Önnek történő beadása előtt
3. Hogyan fogja kapni az Eylea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Eylea egy oldat, amelyet a szembe fecskendeznek felnőtteknél a szem következő betegségeinek kezelésére:

- érképződéssel járó (nedves) időskori makuladegeneráció (nedves AMD),
- a retinavéna elzáródása (retinális vénás ág (BRVO) vagy a centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) miatt kialakuló makulaödéma okozta látásromlás,
- diabéteszes makula ödéma (DMO) miatt kialakuló látásromlás,
- rövidlátás miatt az érhártyában történő ér elburjánzás (miópia okozta CNV) következtében kialakuló látásromlás.

Az Eylea hatóanyaga, az aflibercept gátolja az éreredetű endoteliális növekedési faktor A (VEGF-A) és a méhlepény-eredetű növekedési faktor (PIGF) néven ismert faktorok csoportjának aktivitását.

Nedves AMD-ben és miópia okozta CNV-ben szenvedő betegekben ezen faktorok, ha feleslegben vannak jelen, akkor rendellenes új erek burjánoznak a szemben. Ezekből az új erekből a vér összetevői a szembe szivárognak, és végeredményben a szem látásért felelős szöveteit károsítják.

A CRVO-ban szenvedő betegek esetében a retinától a vért elszállító főér záródik el. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékiszvárgást indít el a retinába, ennek következményként a makula (sárgafolt, a retina éleslátásért felelős része) megduzzad, úgynevezett makulaödéma alakul ki. Amennyiben a makula megtelik folyadékkal, a centrális látás homályossá válik.

BRVO-ban szenvedő betegeknél, a retinától a vért elszállító főér egy vagy több ága elzáródik. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékszivárgást indít el a retinába, és ennek következményként makulaödéma alakul ki.

A *diabéteszes makula ödéma* cukorbetegségeknél kialakuló retina duzzanat, ami a vérerekből szivárgó folyadék következtében lép fel a sárgafoltban. A makula az éleslátásért felelős része a retinának. Ha a makula folyadéktól megduzzad, akkor a centrális látás (a látótér közepe) homályossá válik.

Az Eylea-ról igazolták, hogy gátolja az olyan új, rendellenes erek képződését a szemben, amelyekből gyakran folyadék, illetve vér szivárog. Az Eylea segíthet stabilizálni és sok esetben javítani is a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a miópia okozta CNV miatti látásromlást.

## 2. Tudnivalók az Eylea Önnek történő beadása előtt

### Önnek nem fogják beadni az Eylea-t:

- ha **allergiás** az afliberceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön aktív vagy gyanítható szem- vagy szem körüli fertőzésben szenved (okuláris vagy periokuláris fertőzés).
- ha Ön súlyos szemgyulladásban szenved (amelyet fájdalom és vörösség jelez).

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eylea beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Ha Önnek zöldhályogja (glaukómája) van.
- Ha Önnek korábban már előfordult szikralátás vagy észlelt üvegtesti homályokat, és ha a homály mérete és száma hirtelen megnőtt.
- Ha Önnek szemműtétet hajtottak végre 4 héten belül, vagy fognak végrehajtani az elkövetkezendő 4 hétben.
- Amennyiben Ön a CRVO vagy a BRVO súlyos (iszkémiás CRVO vagy BRVO) formájában szenved, az Eylea-kezelés nem ajánlott.

Továbbá fontos tudnia az alábbiakat:

- az Eylea biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták olyan esetekben, amikor egyidejűleg mindkét szemben alkalmazták a gyógyszert, és amennyiben így alkalmazzák, az a mellékhatások kialakulási kockázatának növekedéséhez vezethet.
- az Eylea befecskendezése, a beadást követő 60 percben, néhány betegnél a szemnyomás (intraokuláris nyomás) emelkedéséhez vezethet. Kezelőorvosa ezt minden injekció után ellenőrizni fogja.
- ha Önnek a szemben belüli fertőzés vagy gyulladás (endofthalmitisz) vagy egyéb szövődmény alakul ki, akkor szemfájdalmat vagy fokozott kellemetlenséget érezhet, fokozódó szemvörösséget, homályos látást vagy látásromlást és fokozott fényérzékenységet tapasztalhat. Fontos, hogy bármilyen tünetet mielőbb kivizsgáljanak, és a lehető legkorábban elkezdjék a kezelést.
- kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy fennállnak-e Önnek egyéb kockázati tényezők, amelyek fokozhatják a szem egyik hátsó hártyájának a szakadását vagy leválását (retina leválás vagy szakadás, retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása), mely esetben az Eylea-t elővigyázatossággal kell alkalmazni.
- az Eylea alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha az anyára vonatkozó várható előny meghaladja a magzatot érintő lehetséges kockázatot.
- Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Eylea beadását követően legalább 3 hónapig.

A VEGF-gátlók – az Eylea-ban lévő hatóanyaghoz hasonló vegyületek – szisztémás (a szervezetben belüli) alkalmazása feltehetően a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kockázatával járhatnak, ami szívrohamhoz vagy agyi érkatasztrófához (sztrókhhoz) vezethet. Az Eylea szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban és miópia okozta CNV-ben

szenvető olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknél az elmúlt 6 hónapban agyi érkatasztrófa (sztrók), átmeneti agyi keringészavar (átmeneti iszkémiás roham) vagy szívroham lépett fel. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, akkor az Eylea-t elővigyázatossággal fogják alkalmazni.

Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- azok a betegek, akiknél I-es típusú cukorbetegség miatt alakult ki DMO,
- azok a cukorbeteg, akiknek nagyon magas az átlagos vércukorszintjük (a HbA1c-szint magasabb mint 12%),
- azok a cukorbeteg, akiknél a cukorbetegség miatt proliferatív diabéteszes retinopátia nevű szembetegség alakult ki.

Nincs tapasztalat az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- heveny fertőzésben szenvedő betegek,
- egyéb szembetegségben, például retinaleválás vagy makulalyuk,
- nem beállított magas vérnyomásban szenvedő cukorbeteg,
- miópia okozta CNV-ben szenvedő, nem ázsiai származású betegek,
- miópia okozta CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek,
- azok a betegek, akiknél a miópia okozta CNV a sárgafolt központi részén kívül eső károsodással (extrafoveális lézió) jár.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor kezelőorvosa az Eylea-val történő kezelés alkalmával figyelembe fogja venni ezen információk hiányát.

### **Gyermekek és serdülők**

Az Eylea alkalmazását gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem vizsgálták a koraszülött retinopátia (ROP) javallaton túlmenően.

### **Egyéb gyógyszerek és az Eylea**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség és szoptatás**

- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Eylea injekció beadását követően legalább 3 hónapig.
- Az Eylea terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Eylea-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni kivéve, ha a magzatra nézve a lehetséges előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Ha Ön terhes vagy terhességet tervez, akkor az Eylea-kezelés megkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- Az Eylea kis mennyiségben bejuthat az anyatejbe. A szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásai nem ismertek. Az Eylea alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott. Ha Ön szoptató nő, az Eylea-kezelés megkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Eylea injekció után átmeneti látászavart tapasztalhat. Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, ameddig ez el nem múlik.

### **Fontos információ az Eylea egyes összetevőiről**

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan fogja kapni az Eylea-t?**

Olyan orvos fogja beadni az Eylea-t a szemébe aszeptikus (tiszt és steril) körülmények között, aki jártas a szem injekciójában.

A készítmény ajánlott adagja 2 mg aflibercept (0,05 ml).  
Az Eylea-t injekcióként adják a szembe (intravitrealis injekció).

A fertőzések megelőzése céljából a kezelőorvos az injekció beadása előtt fertőtlenítő szemöblítéssel óvatosan megtisztítja az Ön szemét. Az orvos helyi érzéstelenítőt is fog adni, hogy csillapítsa vagy megelőzze az injekciózással járó esetleges fájdalmat.

### **Nedves AMD**

A nedves AMD-ben szenvedő betegeket 3 egymást követő adagig havonta egyszer, majd ezt követően a következő két hónap után egy másik injekcióval fognak kezelni.

Kezelőorvosa döntése alapján az injekciók közötti időintervallum maradhat két hónap, vagy fokozatosan növelhető 2 vagy 4 hetes módosításokkal, amennyiben állapota stabil. Amennyiben állapota romlik, az injekciók beadása közötti időintervallum csökkenthető.

Ha nem tapasztal problémákat vagy a kezelőorvosa nem tanácsol mást, nem szükséges kezelőorvosát az injekciók között felkeresnie.

### **Retinavéna elzáródása (RVO, retinális vénás ág (BRVO) vagy centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) következtében kialakult makulaödéma**

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek legmegfelelőbb kezelési sémát. Az Ön kezelését havonta ismétlődő Eylea injekciók adásával fogják elkezdni.

Két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Kezelőorvosa dönthet az Eylea-kezelés abbahagyásáról, amennyiben a további kezelés már nem jár semmilyen előnnyel Önnek.

Az Ön kezelése havonkénti injekciókkal fog folytatódni mindaddig, amíg állapota stabillá nem válik. Három vagy több havonkénti injekcióra lehet szükség.

Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni az Ön kezelésre adott válaszreakcióját, és folytathatja a kezelést az injekciózások közötti időintervallumok növelésével, a stabil állapot megőrzése érdekében. Amennyiben az Ön állapota romlik a hosszabb kezelési intervallumok bevezetésével, kezelőorvosa ennek megfelelően fogja az intervallumokat lerövidíteni.

Kezelőorvosa az Ön kezelésre adott válaszreakciója alapján fog dönteni az ellenőrző vizsgálatokról, illetve a további kezelésről.

### **Cukorbetegség okozta makulaödéma (DMO)**

A DMO-ban szenvedő betegeket az első 5 hónapban havonta egyszer, majd azután kéthavonta egyszer fogják kezelni.

A kezelések közötti időtartam fenntartható 2 haviként, vagy személyre szabható az Ön állapotának megfelelően, a kezelőorvos vizsgálata alapján. A kontrollvizsgálatok ütemezését kezelőorvosa fogja meghatározni.

A kezelőorvosa az Eylea-kezelés megszüntetése mellett dönthet, ha azt állapítja meg, hogy Önnek nem származik előnye a kezelés folytatásából.

### **Miópia okozta CNV**

A miópia okozta CNV-ben szenvedő betegek kezelése egyetlen injekció adásával történik. További injekciókat csak akkor fog kapni, ha a kezelőorvosa által elvégzett vizsgálat azt mutatja, hogy betegsége nem javult.

A két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.



Ha a betegsége elmúlik, majd kiújul, kezelőorvosa újakezdheti a kezelést.

Kezelőorvosa fog dönteni az ellenőrző vizsgálatok ütemezéséről.

Részletes használati utasítás a betegtájékoztató végén található „Az Eylea előkészítése és beadása felnőtteknek” című fejezetben.

#### **Ha kimarad egy adag Eylea**

Vizsgálat és injekciózás céljából kérjen új időpontot!

#### **Az Eylea-kezelés abbahagyása**

Mielőtt abbahagyná a kezelést, beszélje meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Allergiás reakciók** (túlérzékenység) előfordulhatnak. **Ezek súlyosak lehetnek, ezért fontos, hogy azonnal jelentkezzen kezelőorvosánál.**

Az Eylea beadásával néhány, az injekció beadásával kapcsolatos mellékhatás jelentkezhet, amelyek a kezelendő szemet érintik. Néhány ezek közül **súlyos** lehet, és ide tartozhat **a vakság, a szem belsejének súlyos fertőzése vagy szemgyulladás (endoftalmitisz), a szemfenéken elhelyezkedő fényérzékeny réteg leválása, szakadása vagy vérzése** (retinaleválás vagy retinaszakadás), **a szemlencse elhomályosodása** (szürkehályog), **vérzés a szemben** (üvegtesti vérzés), **a szem belsejében lévő, gélszerű anyag leválása a retináról** (üvegtestleválás) és **megnövekedett szemben belüli nyomás**, lásd 2. pont. Ezek a súlyos, szemet érintő mellékhatások 1900-ból kevesebb, mint 1 injekció beadása esetén jelentkeztek a klinikai vizsgálatok során.

Ha Önnél hirtelen látásromlás vagy fokozódó fájdalom és szemvörösség jelentkezik az injekció beadását követően, **azonnal beszéljen a kezelőorvosával!**

#### **A jelentett mellékhatások felsorolása**

A következő felsorolás az injekció beadásával vagy a gyógyszerrel feltehetően összefüggésbe hozható mellékhatásokat tartalmazza. Kérjük, ne ijedjen meg, előfordulhat, hogy ezek közül egyet sem fog tapasztalni. Minden feltételezett mellékhatást mindig beszéljen meg kezelőorvosával.

#### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)**

- látásromlás
- szemfenék bevérvése (retinabevérzés)
- szem bevérvése, amelyet a kis vérerekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz
- szemfájdalom

#### **Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- a szem hátsó rétegének leválása vagy szakadása, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár, és ez az állapot némely esetben látásvesztésig súlyosbodhat (a retina pigmenthám szakadása\*/leválása, a retina szakadása/leválása)  
\*Nedves AMD-vel ismertén összefüggésbe hozható állapot; kizárólag nedves AMD-ben szenvedő betegek esetében figyelték meg

- retinasorvadás, ami látászavarral jár
- szemvérzés (üvegtesti vérzés)
- a szemlencse elhomályosodásának bizonyos formái (szürkehályog)
- a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) sérülése
- megnövekedett szemben belüli nyomás
- mozgó pontok látása (homályok)
- a zselészerű anyag leválása a retináról a szemben (üvegtesti hátsó határhártya leválás, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár)
- olyan érzés, mintha valami lenne a szemben (idegentest érzése a szemben)
- fokozott könnytermelés
- szemhéjduzzanat (szemhéjödéma)
- az injekció beadási helyén fellépő vérzés
- szemvörösség

#### **Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- allergiás reakció (túlérzékenység)\*\*  
 \*\* Allergiás reakciókat, például kiütést, viszketést (pruritusz), csalánkiütést (urtikária) és néhány esetben súlyos allergiás (anafilaxiás, anafilaktoid) reakciókat jelentettek
- súlyos gyulladás vagy fertőzés a szem belsejében (endoftalimitisz)
- a szem szivárványhártyájának gyulladása vagy a szem más részeinek gyulladása (iritisz, uveitisz, iridociklitisz, az elülső csarnok gyulladása)
- furcsa érzés a szemben
- szemhéj-irritáció
- a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) duzzanata.

#### **Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- vakság
- sérülés következtében fellépő lencsehomály (traumás katarakta)
- a zselészerű anyag gyulladása a szemben
- gennygyülem a szemben

A klinikai vizsgálatokban azoknál a nedves AMD-s betegeknél, akik vérhígítókat kaptak, gyakoribb volt a szem bevérzése, amelyet a kis vérekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz (kötőhártyavérzés). A gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az Eylea-val kezelt betegek között.

A VEGF-gátlók – az Eylea-ban lévő hatóanyaghoz hasonló vegyületek – szisztémás (a szervezeten belüli) alkalmazása feltehetően a véreket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kockázatával járhatnak, ami szívrohamhoz vagy agyi érkatasztrófához (sztrókhhoz) vezethet. Az Eylea szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata.

Az immunreakció kialakulásának (ellenanyagok képződésének) eshetősége, mint minden terápiás fehérje készítménynél, az Eylea esetén is fennáll.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A bontatlan buborékcsoomagolást legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Eylea?**

- A készítmény hatóanyaga az aflibercept. Egy előretöltött fecskendő legalább 0,09 ml kinyerhető oldattérfogatot tartalmaz, amely megfelel legalább 3,6 mg afliberceptnek. Egy előretöltött fecskendő 0,05 ml-ben oldott 2 mg afliberceptet juttat a szervezetbe.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 20 (E 432), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (pH beállításához), dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (pH beállításához), nátrium-klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz.

### **Milyen az Eylea külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Eylea oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben. Az oldat átlátszó vagy halványsárga. Csomagolási egység: 1 darab előretöltött fecskendő.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

### **Gyártó**

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

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

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216-3300

**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: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

<-----

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

### **Az Eylea előkészítése és beadása felnőtteknek**

Az előretöltött fecskendő kizárólag **egy szem kezelésére használható.**

Ne nyissa ki a steril, előretöltött fecskendő buboréksomagolását a tiszta, beadásra szolgáló helyiségen kívül.

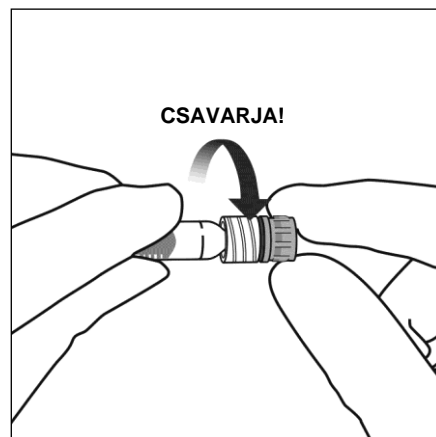
Az előretöltött fecskendő többet tartalmaz a 2 mg aflibercept (megfelel 0,05 ml-nek) ajánlott dózishoz. A felesleges térfogatot el kell távolítani a beadás előtt.

Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést, vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja ki.

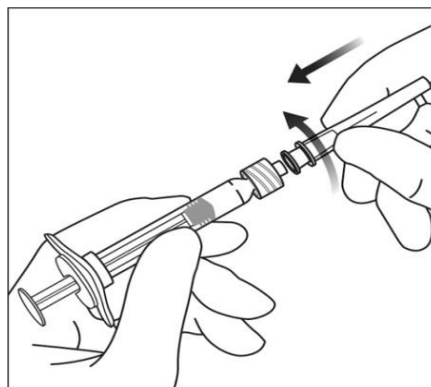
A bontatlan buboréksomagolást legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni. A buboréksomagolás felbontása után aszeptikus környezetben folytassa a továbbiakat. Az intravitrealis injekcióhoz 30 G × ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni.

### **Az előretöltött fecskendővel kapcsolatos használati utasítás**

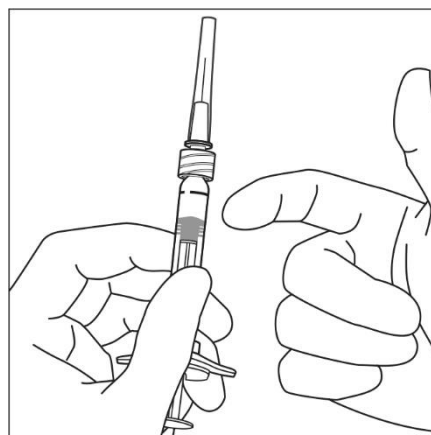
1. Amikor készen áll az Eylea beadására, nyissa ki a dobozt, és vegye ki a sterilizált buboréksomagolást. Óvatosan nyissa fel a buboréksomagolást, és közben biztosítsa, hogy a tartalma steril maradjon. Az összeillesztésig tartsa a fecskendőt a steril tálcán.
2. Aszeptikus technika alkalmazásával vegye ki a fecskendőt a sterilizált buboréksomagolásból.
3. A fecskendő kupakjának eltávolításához tartsa a fecskendőt az egyik kezében, míg a másik kezének hüvelyk- és mutatóujjával fogja meg a fecskendő kupakját. Figyelem! A fecskendő kupakját le kell csavarni! (Ne pattintsa!).



4. Ne húzza vissza a dugattyút, hogy ne kerüljön veszélybe a készítmény sterilitása!
5. Aszeptikus technika alkalmazásával óvatosan csavarja rá az injekciós tűt a fecskendő végének Luer-zárjára.

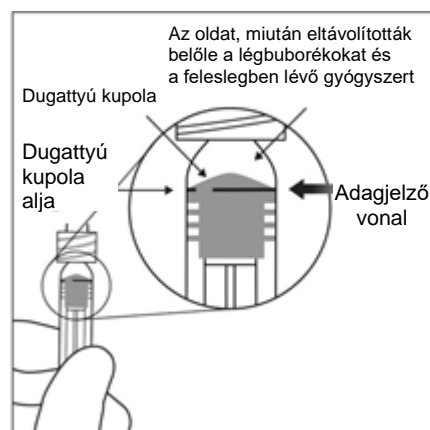
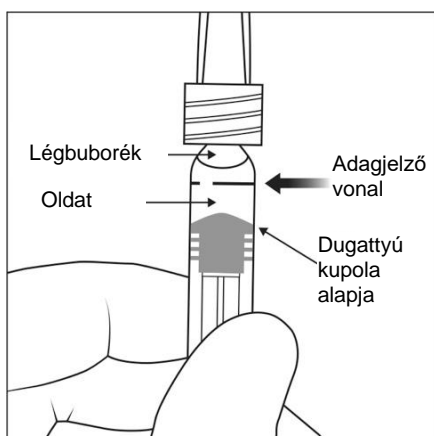


6. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.



7. Távolítsa el az összes buborékot, valamint **nyomja ki a feleslegben lévő gyógyszert oly módon, hogy a dugattyút lassan tolja előre addig, amíg a dugattyú kupolájának alja (nem a teteje) egyvonalba kerül a fecskendőn lévő adagjelző vonallal** (ez megfelel 0,05 ml-nek, azaz 2 mg afliberceptnek).

**Megjegyzés:** A dugattyú pontos helyzetbe állítása nagyon fontos, mivel a nem megfelelő dugattyú helyzet az előírt adagnál több, vagy kevesebb mennyiség beadásához vezethet.



8. Injektáláskor óvatosan és változatlan nyomással tolja előre a dugattyút. Ne fejtse ki további nyomóerőt, miután a dugattyú elérte a fecskendő alját. **Ne adja be a fecskendőben látható maradék oldatot.**
9. Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. Az előretöltött fecskendő többszöri adagolású alkalmazása növelheti a kontamináció és a későbbi fertőzések kockázatát.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## Betegájékoztató: Információk a koraszülött csecsemők gondozói számára

### Eylea 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben aflibercept

#### KORASZÜLÖTT CSECSEMŐK

A felnőttekre vonatkozó információkat lásd a betegájékoztató másik oldalán. [1 nyelvű betegájékoztató esetén alkalmazandó]

A felnőttekre vonatkozó információkat lásd az oldal tetején. [2 vagy több nyelvű betegájékoztató esetén alkalmazandó]

#### **Mielőtt beadják a csecsemőnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon a csecsemő kezelőorvosához.
- Ha bármilyen mellékhatásra utaló tünetet észlel, tájékoztassa erről a csecsemő kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges tünetre és mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eylea csecsemőnek történő beadása előtt
3. Hogyan fogja a csecsemő kapni az Eylea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Eylea egy oldat, amelyet a szembe fecskendeznek. Az Eylea az úgynevezett neovaszkuarizációt (új erek képződését) gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A benne lévő hatóanyag az aflibercept.

Az Eylea-t koraszülött csecsemőknél a koraszülöttek ideghártya-károsodásának (koraszülött retinopátia, ROP) kezelésére alkalmazzák. Az ROP-ban szenvedő csecsemőknél az éreredetű endoteliális növekedési faktor (VEGF) a szemfenéken (az ideghártyában) az új erek kóros növekedését váltja ki. Ez látásromlást okozhat, és súlyos esetben maradandó vaksághoz vezethet.

Az Eylea hatóanyaga, az aflibercept gátolja az éreredetű endoteliális növekedési faktor A (VEGF-A) és a méhlepény-eredetű növekedési faktor (PlGF) néven ismert faktorok csoportjának aktivitását.

Az Eylea-ról igazolták, hogy gátolja az olyan új, rendellenes erek képződését a szemben, amelyekből gyakran folyadék, illetve vér szivárog. Az Eylea segíthet stabilizálni és sok esetben javítani is a ROP miatti látásromlást.

## 2. Tudnivalók az Eylea csecsemőnek történő beadása előtt

### A csecsemőnek nem fogják beadni az Eylea-t:

- ha **allergiás** az afliberceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha aktív vagy gyanítható szem- vagy szem körüli fertőzésben szenved (okuláris vagy periokuláris fertőzés).
- ha súlyos szemgyulladásban szenved (amelyet fájdalom és vörösség jelez).

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eylea csecsemőnek történő beadása előtt beszéljen a csecsemő kezelőorvosával.

- Ha a csecsemőnél szemműtétet hajtottak végre 4 héten belül, vagy fognak végrehajtani az elkövetkezendő 4 hétben.

Továbbá fontos tudnia az alábbiakat:

- az Eylea befecskendezése, a beadást követő 60 percben, néhány betegnél a szemnyomás (intraokuláris nyomás) emelkedéséhez vezethet. A csecsemő kezelőorvosa ezt minden injekció után ellenőrizni fogja.
- ha a csecsemőnél a szemben belüli fertőzés vagy gyulladás (endofthalmitisz) vagy egyéb szövődmény alakul ki, akkor a csecsemőnél **szemvörösség/szemirritáció, szemváladékozás, szemhéjduzzanat és fokozott fényérzékenység** jelenhet meg. Fontos, hogy bármilyen tünetet mielőbb vizsgáljanak, és a lehető legkorábban elkezdjék a kezelést.

**Azonnal tájékoztassa a csecsemő kezelőorvosát, ha a csecsemőnél bármelyik említett jel vagy tünet kialakul.**

- a csecsemő kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy fennállnak-e a csecsemőnél egyéb kockázati tényezők, amelyek fokozhatják a szem egyik hátsó hártájának a szakadását vagy leválását (retinaleválás vagy retinaszakadás), mely esetben az Eylea-t elővigyázatossággal kell alkalmazni.

A VEGF-gátlók – az Eylea-ban lévő hatóanyaghoz hasonló vegyületek – szisztémás (a szervezeten belüli) alkalmazása feltehetően a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kockázatával járhatnak, ami szívrohamhoz vagy agyi érkatasztrófához (sztrókhhoz) vezethet. Az Eylea szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata.

Nincs tapasztalat az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- heveny fertőzésben szenvedő betegek,
- egyéb szembetegségben, például retinaleválás vagy makulalyuk.

Ha a fentiek közül bármelyik fenáll a csecsemőnél, akkor a csecsemő kezelőorvosa az Eylea-val történő kezelés alkalmával figyelembe fogja venni ezen információk hiányát.

### Egyéb gyógyszerek és az Eylea

Feltétlenül tájékoztassa a csecsemő kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### Fontos információ az Eylea egyes összetevőiről

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 3. Hogyan fogja a csecsemő kapni az Eylea-t?

Olyan orvos fogja beadni az Eylea-t a csecsemő szemébe aseptikus (tiszt és steril) körülmények között, aki jártas a szem injekciójában.

A készítmény ajánlott adagja 0,4 mg aflibercept (0,01 ml).

Az Eylea-t injekciószerűen adják a csecsemő szemébe (intravitrealis injekció).



A fertőzések megelőzése céljából a csecsemő kezelőorvosa az injekció beadása előtt fertőtlenítő szemöblítéssel óvatosan megtisztítja a csecsemő szemét. A csecsemő kezelőorvosa helyi érzéstelenítőt is fog adni a csecsemőnek, hogy csillapítsa vagy megelőzze az injekciózással járó esetleges fájdalmat.

A kezelés szemenként egyetlen injekcióval kezdődik, és az a másik szembe is beadható aznap. A csecsemő kezelőorvosa figyelemmel kíséri a csecsemő szemének (szemeinek) állapotát. Attól függően, hogy a csecsemő hogyan reagál a kezelésre, a csecsemő kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e további kezelés, és ha igen, akkor mikor. Az ugyanazon szembe fecskendezett 2 adag közötti kezelési szünetnek legalább 4 hétnek kell lennie.

Részletes használati utasítás a betegtájékoztató végén található „Az Eylea előkészítése és beadása koraszülött csecsemőknek” című fejezetben.

#### **Az Eylea-kezelés abbahagyása**

Ha Ön szeretné az Eylea-kezelés leállítását a csecsemőnél, beszélje meg a következő viziten a csecsemő kezelőorvosával. A csecsemő kezelőorvosa megbeszéli ezt Önnel, és eldönti, mennyi ideig kell a csecsemőt kezelni Eylea-val.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg a csecsemő kezelőorvosát.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Az egynél több koraszülött csecsemőnél jelentkező mellékhatások az alábbiak voltak:**

- **a szemfenéket borító réteg leválása** (retinaleválás)
- **a szemfenék bevérvése** (retinabevérzés)
- **szem bevérvése**, amelyet a kis vérerekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz (kötőhártyavérzés)
- **az injekció beadási helyén fellépő vérzés**
- **megnövekedett szemben belüli nyomás**
- **szemhéjduzzanat** (szemhéjödéma)

Az Eylea  **felnőtteknél** megfigyelt **további mellékhatásai** az alábbiak voltak. Ezek a mellékhatások előfordulhatnak a koraszülött csecsemőknél is:

- **allergiás reakciók** (túlérzékenység).

**Ezek súlyosak lehetnek, ezért fontos, hogy azonnal jelentkezzon a csecsemő kezelőorvosánál.**

Az injekció beadásával kapcsolatos mellékhatások, amelyek a kezelendő szemet érintik, **súlyosak** lehetnek, és ide tartozhat

- **a vakság**
  - súlyos **fertőzés vagy gyulladás** a szem belsejében (endoftalmitisz)
  - a szemfenéken elhelyezkedő fényérzékeny réteg **leválása, szakadása vagy vérvése** (retinaleválás vagy retinaszakadás)
  - **a szemlencse elhomályosodása** (szürkehályog)
  - **vérvés a szemben** (üvegtesti vérzés)
  - a szem belsejében lévő, gélszerű anyag **leválása** a retináról (üvegtestleválás)
  - **megnövekedett szemben belüli nyomás** (megemelkedett szembelnyomás), lásd 2. pont
- Ezek a súlyos, szemet érintő mellékhatások 1900-ból kevesebb, mint 1 injekció beadása esetén jelentkeztek felnőtteknél a klinikai vizsgálatok során.

Fontos mielőbb beazonosítani és kezelni a súlyos mellékhatásokat, mint a szemben belüli fertőzés vagy a retinaleválás.

**Azonnal értesítse a csecsemő kezelőorvosát, ha az injekció beadását követően szemet tüneteket észlel a csecsemőnél, mint például:**

- **pirosság/irritáció**
- **szemváladékozás**
- **szemhéjduzzanat**
- **fokozott fényérzékenység**

A felnőtteknél megfigyelt egyéb mellékhatások ismertetését lásd az alábbiakban.

#### **A jelentett mellékhatások felsorolása**

A következő felsorolás az injekció beadásával vagy a gyógyszerrel feltehetően összefüggésbe hozható mellékhatásokat tartalmazza. Kérjük, ne ijedjen meg, nem biztos, hogy a csecsemő ezek közül bármelyiket meg tapasztalni. Bármely feltételezett mellékhatás megjelenése esetén mindig forduljon a csecsemő kezelőorvosához.

#### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)**

- látásromlás
- szemfenék bevérvése (retinabevérzés)
- szem bevérvése, amelyet a kis vérerekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz
- szemfájdalom

#### **Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- a szem hátsó rétegének leválása vagy szakadása, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár, és ez az állapot némely esetben látásvesztésig súlyosbodhat (a retina pigmenthám szakadása\*/leválása, a retina szakadása/leválása)  
\*Az ún. neovaszkuális (másnéven nedves) AMD-vel ismert összefüggésbe hozható állapot; kizárólag nedves AMD-ben szenvedő betegek esetében figyelték meg.
- retinasorvadás, ami látászavarral jár
- szemvérvés (üvegtesti vérzés)
- a szemlencse elhomályosodásának bizonyos formái (szürkehályog)
- a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) sérülése
- megnövekedett szem belüli nyomás
- mozgó pontok látása (homályok)
- a zselészerű anyag leválása a retináról a szemben (üvegtesti hátsó határhártya leválás, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár)
- olyan érzés, mintha valami lenne a szemben (idegentest érzése a szemben)
- fokozott könnytermelés
- szemhéjduzzanat (szemhéjödéma)
- az injekció beadási helyén fellépő vérzés
- szemvörösség

#### **Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- allergiás reakció (túlérzékenység)\*\*  
\*\* Allergiás reakciókat, például kiütést, viszketést (pruritusz), csalánkiütést (urtikária) és néhány esetben súlyos allergiás (anafilaxiás, anafilaktoid) reakciókat jelentettek.
- súlyos gyulladás vagy fertőzés a szem belsejében (endoftalimitisz)
- a szem szivárványhártyájának gyulladása vagy a szem más részeinek gyulladása (iritisz, uveitisz, iridociklitisz, az elülső csarnok gyulladása)
- furcsa érzés a szemben
- szemhéj-irritáció
- a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) duzzanata.

### **Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- vakság
- sérülés következtében fellépő lencsehomály (traumás katarakta)
- a zselészerű anyag gyulladása a szemben
- gennygyülem a szemben

A VEGF-gátlók – az Eylea-ban lévő hatóanyaghoz hasonló vegyületek – szisztémás (a szervezeten belüli) alkalmazása feltehetően a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kockázatával járhatnak, ami szívrohamhoz vagy agyi érkatasztrófához (sztrókhhoz) vezethet. Az Eylea szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata.

Az immunreakció kialakulásának (ellenanyagok képződésének) eshetősége, mint minden terápiás fehérje készítménynél, az Eylea esetén is fennáll.

Ha bármely mellékhatással kapcsolatban kérdése van, kérdezze a csecsemő kezelőorvosát.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha a csecsemőnél bármilyen mellékhatást észlel, tájékoztassa a csecsemő kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A bontatlan buborékcsoomagolást legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Eylea?**

- A készítmény hatóanyaga az aflibercept. Egy előretöltött fecskendő legalább 0,09 ml kinyerhető oldattérfogatot tartalmaz, amely megfelel legalább 3,6 mg afliberceptnek. Egy előretöltött fecskendő 0,01 ml-ben oldott 0,4 mg afliberceptet (egyetlen adag) juttat a szervezetbe.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 20 (E 432), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (pH beállításhoz), dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (pH beállításhoz), nátrium-klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz.

### **Milyen az Eylea külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Eylea oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben. Az oldat átlátszó vagy halványsárga. Csomagolási egység: 1 darab előretöltött fecskendő.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**Gyártó**  
Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

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

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216-3300

**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: +31-23-799-1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

<-----

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

### **Az Eylea előkészítése és beadása koraszülött csecsemőknek**

Az előretöltött fecskendő kizárólag **egy szem kezelésére használható**. Az előretöltött fecskendő többszöri adagolása alkalmazása növelheti a kontamináció és a későbbi fertőzések kockázatát.

Ne nyissa ki a steril, előretöltött fecskendő buboréksomagolását a tiszta, beadásra szolgáló helyiségen kívül. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az előretöltött fecskendő többet tartalmaz a 0,4 mg aflibercept (megfelel 0,01 ml-nek) ajánlott dózissnál. Koraszülött csecsemők kezelésénél a PICLEO gyermekgyógyászati adagolóeszközt kell alkalmazni az előretöltött fecskendővel együtt 0,4 mg aflibercept egyszeri adagjának beadásához (amely 0,01 ml oldatos injekciónak felel meg). Lásd az alábbi „**Az előretöltött fecskendővel kapcsolatos használati utasítás**” pontot.

Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést, vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja ki.

A bontatlan buboréksomagolást legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni. A buboréksomagolás felbontása után aseptikus környezetben folytassa a továbbiakat. Az intravitrealis injekciózáshoz 30 G × ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni.

#### ***Az előretöltött fecskendővel kapcsolatos használati utasítás***

Az előretöltött fecskendő koraszülött csecsemőknél történő alkalmazására való előkészítéséhez kövesse az alábbi 1. és 2. lépéseket, majd kövesse a PICLEO gyermekgyógyászati adagolóeszköz dobozában lévő használati útmutatót.

1. Amikor készen áll az Eylea beadására, nyissa ki a dobozt, és vegye ki a sterilizett buboréksomagolást. Óvatosan nyissa fel a buboréksomagolást, és közben biztosítsa, hogy a tartalma steril maradjon. Az összeillesztésig tartsa a fecskendőt a steril tálcán.
2. Aseptikus technika alkalmazásával vegye ki a fecskendőt a sterilizett buboréksomagolásból.

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Eylea 40 mg/ml oldatos injekció, injekciós üvegben aflibercept

**Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eylea Önnek történő beadása előtt
3. Hogyan fogja kapni az Eylea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Eylea egy oldat, amelyet a szembe fecskendeznek felnőtteknél a szem következő betegségeinek kezelésére:

- érképződéssel járó (nedves) időskori makuladegeneráció (nedves AMD),
- a retinavéna elzáródása (retinális vénás ág (BRVO) vagy a centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) miatt kialakuló makulaödéma okozta látásromlás,
- diabéteszes makula ödéma (DMO) miatt kialakuló látásromlás,
- rövidlátás miatt az érhártyában történő ér elburjánzás (miópia okozta CNV) következtében kialakuló látásromlás.

Az Eylea hatóanyaga, az aflibercept gátolja az éreredetű endoteliális növekedési faktor A (VEGF-A) és a méhlepény-eredetű növekedési faktor (PlGF) néven ismert faktorok csoportjának aktivitását.

Nedves AMD-ben és miópia okozta CNV-ben szenvedő betegekben ezen faktorok, ha feleslegben vannak jelen, akkor rendellenes új erek burjánznak a szemben. Ezekből az új erekből a vér összetevői a szembe szivárognak, és végeredményben a szem látásért felelős szöveteit károsítják.

A CRVO-ban szenvedő betegek esetében a retinától a vért elszállító főér záródik el. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékszivárgást indít el a retinába, ennek következményként a makula (sárgafolt, a retina éleslátásért felelős része) megduzzad, úgynevezett makulaödéma alakul ki. Amennyiben a makula megtelik folyadékkal, a centrális látás homályossá válik.

BRVO-ban szenvedő betegeknél, a retinától a vért elszállító főér egy vagy több ága elzáródik. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékszivárgást indít el a retinába, és ennek következményként makulaödéma alakul ki.

A *diabéteszes makula ödéma* cukorbetegségeknél kialakuló retina duzzanat, ami a vérerekből szivárgó folyadék következtében lép fel a sárgafoltban. A makula az éleslátásért felelős része a retinának. Ha a makula folyadéktól megduzzad, akkor a centrális látás (a látótér közepe) homályossá válik.

Az Eylea-ról igazolták, hogy gátolja az olyan új, rendellenes erek képződését a szemben, amelyekből gyakran folyadék, illetve vér szivárog. Az Eylea segíthet stabilizálni és sok esetben javítani is a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a miópia okozta CNV miatti látásromlást.

## **2. Tudnivalók az Eylea Önnek történő beadása előtt**

### **Önnek nem fogják beadni az Eylea-t:**

- ha allergiás az afliberceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Ön aktív vagy gyanítható szem- vagy szem körüli fertőzésben szenved (okuláris vagy periokuláris fertőzés)
- ha Ön súlyos szemgyulladásban szenved (amelyet fájdalom és vörösség jelez)

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Eylea beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Ha Önnek zöldhályogja (glaukómája) van.
- Ha Önnek korábban már előfordult szikralátás vagy észlelt üvegtesti homályokat, és ha a homály mérete vagy száma hirtelen megnő.
- Ha Önnek szemműtétet hajtottak végre 4 héten belül, vagy fognak végrehajtani az elkövetkező 4 hétben.
- Amennyiben Ön a CRVO vagy a BRVO súlyos (iszkémiás CRVO vagy BRVO) formájában szenved, az Eylea-kezelés Önnek nem ajánlott.

Továbbá fontos tudnia az alábbiakat:

- az Eylea biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták olyan esetekben, amikor egyidejűleg mindkét szemben alkalmazták a gyógyszert, és amennyiben így alkalmazzák, a mellékhatások kialakulási kockázatának növekedéséhez vezethet.
- az Eylea befecskendezése, a beadást követő 60 percben, néhány betegnél a szemnyomás (intraokuláris nyomás) emelkedéséhez vezethet. Kezelőorvosa ezt minden injekció után ellenőrizni fogja.
- ha Önnek a szemben belüli fertőzés vagy gyulladás (endoftalmitisz) vagy egyéb szövődmény alakul ki, akkor szemfájdalmat vagy fokozott kellemetlenséget érezhet, fokozódó szemvörösséget, homályos látást vagy látásromlást és fokozott fényérzékenységet tapasztalhat. Fontos, hogy bármilyen tünetet mielőbb kivizsgáljanak, és a lehető legkorábban elkezdjék a kezelést.
- kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy fennállnak-e Önnek egyéb kockázati tényezők, amelyek fokozhatják a szem egyik hátsó hártájának a szakadását vagy leválását (retina leválás vagy szakadás, retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása), mely esetben az Eylea-t elővigyázatossággal kell alkalmazni.
- az Eylea alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha az anyára vonatkozó várható előny meghaladja a magzatot érintő lehetséges kockázatot.
- Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Eylea beadását követően legalább 3 hónapig.

A VEGF-gátlók szisztémás alkalmazása – ezekhez hasonló anyagok találhatók az Eylea-ban is – a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kialakulásának lehetséges kockázatával hozható összefüggésbe, amely szívrohamhoz vagy szélütéshez vezethet. Az Eylea szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban és miópia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknél az elmúlt 6 hónapban szélütés, átmeneti agyi keringészavar (átmeneti iszkémiás roham) vagy szívroham lépett fel. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, akkor az Eylea-t elővigyázatossággal fogják alkalmazni.



Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- azok a betegek, akiknél I-es típusú cukorbetegség miatt alakult ki DMO,
- azok a cukorbeteg, akiknek nagyon magas az átlagos vércukorszintjük (a HbA1c-szint magasabb mint 12%),
- azok a cukorbeteg, akiknél a cukorbetegség miatt proliferatív diabéteszes retinopátia nevű szembetegség alakult ki.

Nincs tapasztalat az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- heveny fertőzésben szenvedő betegek,
- egyéb szembetegségben, például retinaleválás vagy makulalyuk,
- nem beállított magas vérnyomásban szenvedő cukorbeteg,
- miópia okozta CNV-ben szenvedő, nem ázsiai származású betegek,
- miópia okozta CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek,
- azok a betegek, akiknél a miópia okozta CNV a sárgafolt központi részén kívül eső károsodással (extrafoveális lézió) jár.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor kezelőorvosa az Eylea-val történő kezelés alkalmával figyelembe fogja venni ezen információk hiányát.

### **Gyermekek és serdülők**

Az Eylea alkalmazását gyermekeknél vagy 18 év alatti serdülőknél nem vizsgálták, mert a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a miópia okozta CNV főleg felnőttekben fordul elő. Ezért alkalmazásának ebben a korcsoportban nincs aktualitása.

### **Egyéb gyógyszerek és az Eylea**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség és szoptatás**

- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Eylea injekció beadását követően legalább 3 hónapig.
- Az Eylea terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Eylea-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni kivéve, ha a magzatra nézve a lehetséges előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Ha Ön terhes vagy terhességet tervez, akkor az Eylea-kezelés megkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- Az Eylea kis mennyiségben bejuthat az anyatejbe. A szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásai nem ismertek. Az Eylea alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott. Ha Ön szoptató nő, az Eylea-kezelés megkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Eylea injekció után átmeneti látászavart tapasztalhat. Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, ameddig ez el nem múlik.

### **Fontos információ az Eylea egyes összetevőiről**

A gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

## **3. Hogyan fogja kapni az Eylea-t?**

Olyan orvos fogja beadni az Eylea-t a szemébe aszeptikus (tiszt és steril) körülmények között, aki jártas a szem injekciójában.

A készítmény ajánlott adagja 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Az Eylea-t injekciószerűen adják a szembe (intravitrealis injekció).

A fertőzések megelőzése céljából a kezelőorvos az injekció beadása előtt fertőtlenítő szemöblítéssel óvatosan megtisztítja az Ön szemét. Az orvos helyi érzéstelenítőt is fog adni, hogy csillapítsa vagy megelőzze az injekciózással járó esetleges fájdalmat.

### Nedves AMD

Nedves AMD-ben szenvedő betegeket az első 3 adagig havonta egyszer, majd ezt követően a következő két hónap után egy másik injekcióval fognak kezelni.

Kezelőorvosa döntése alapján az injekciók közötti időintervallum maradhat két hónap, vagy fokozatosan növelhető 2 vagy 4 hetes módosításokkal, amennyiben állapota stabil. Amennyiben állapota romlik, az injekciók beadása közötti időintervallum csökkenthető.

Ha nem tapasztal problémákat vagy a kezelőorvosa nem tanácsol mást, nem szükséges kezelőorvosát az injekciók között felkeresnie.

*Retinavéna elzáródása (RVO, retinális vénás ág (BRVO) vagy centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) következtében kialakult makulaödéma*

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek legmegfelelőbb kezelési sémát. Az Ön kezelését havonta ismétlődő Eylea injekciók adásával fogják elkezdni.

Két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Kezelőorvosa dönthet az Eylea-kezelés abbahagyásáról, amennyiben a további kezelés már nem jár semmilyen előnnyel Önnek.

Az Ön kezelése havonkénti injekciókkal fog folytatódni mindaddig, amíg állapota stabillá nem válik. Három vagy több havonkénti injekcióra lehet szükség.

Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni az Ön kezelésre adott válaszütemét, és folytathatja a kezelést az injekciózások közötti időintervallumok növelésével, a stabil állapot megőrzése érdekében. Amennyiben az Ön állapota romlik a hosszabb kezelési intervallumok bevezetésével, kezelőorvosa ennek megfelelően fogja az intervallumokat lerövidíteni.

Kezelőorvosa az Ön kezelésre adott válaszütemét alapján fog dönteni az ellenőrző vizsgálatokról, illetve a további kezeléssel.

### Cukorbetegség okozta makulaödéma (DMO)

DMO-ban szenvedő betegeket az első 5 hónapban havonta egyszer, majd azután kéthavonta egyszer fogják kezelni.

A kezelések közötti időtartam fenntartható 2 haviként, vagy személyre szabható az Ön állapotának megfelelően, a kezelőorvos vizsgálata alapján. A kontrollvizsgálatok ütemezését kezelőorvosa fogja meghatározni.

A kezelőorvosa az Eylea-kezelés megszüntetése mellett dönthet, ha azt állapítja meg, hogy Önnek nem származik előnye a kezelés folytatásából.

### Miópia okozta CNV

A miópia okozta CNV-ben szenvedő betegek kezelése egyetlen injekció adásával történik. További injekciókat csak akkor fog kapni, ha a kezelőorvosa által elvégzett vizsgálat azt mutatja, hogy betegsége nem javult.

A két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Ha a betegsége elmúlik, majd kiújul, kezelőorvosa újakezdheti a kezelést.

Kezelőorvosa fog dönteni az ellenőrző vizsgálatok ütemezéséről.

### **Ha kimarad egy adag Eylea**

Vizsgálat és injekciózás céljából kérjen új időpontot!

### **Az Eylea-kezelés abbahagyása**

Mielőtt abbahagyná a kezelést, beszélje meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Allergiás reakciók** (túlérzékenység) előfordulhatnak. **Ezek súlyosak lehetnek, ezért fontos, hogy azonnal jelentkezzen orvosánál.**

Az Eylea beadásával néhány, az injekció beadásával kapcsolatos mellékhatás jelentkezhet, amelyek a kezelendő szemet érintik. Néhány ezek közül **súlyos** lehet és ide tartozhat **a vakság, a szem belsejének súlyos fertőzése vagy szemgyulladás** (endoftalmitisz), **a szemfenéken elhelyezkedő fényérzékeny réteg leválása, szakadása vagy vérzése** (retina leválás vagy szakadás), **a szemlencse elhomályosodása** (szürke hályog), **vérzés a szemben** (üvegtesti vérzés), **a szem belsejében lévő, gélszerű anyag leválása a retináról** (üvegtestleválás), és **megnövekedett szemben belüli nyomás**, lásd 2. pont. Ezek a súlyos, szemet érintő mellékhatások 1900-ból kevesebb, mint 1 injekció beadása esetén jelentkeztek a klinikai vizsgálatok során.

Ha Önnél hirtelen látásromlás vagy fokozódó fájdalom és szemvörösség jelentkezik az injekció beadását követően, **azonnal beszéljen a kezelőorvosával!**

### **A jelentett mellékhatások felsorolása**

A következő felsorolás az injekció beadásával vagy a gyógyszerrel feltehetően összefüggésbe hozható mellékhatásokat tartalmazza. Kérjük, ne ijedjen meg, előfordulhat, hogy ezek közül egyet sem fog tapasztalni. Minden feltételezett mellékhatást mindig beszéljen meg az orvosával.

### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)**

- látásromlás
- szem bevérvése, amelyet a kis vérerekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz
- szemfenék bevérvése (retina-bevérvés)
- szemfájdalom

**Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- a szem hátsó rétegének leválása vagy szakadása, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár, és ez az állapot némely esetben látásvesztésig súlyosbodhat (a retina pigmenthám szakadása\*/leválása, a retina szakadása/leválása)
  - retinaelváltozása (látászavarral jár)
  - szemvérzés (üvegtesti vérzés)
  - a szemlencse elhomályosodásának bizonyos formái (szürkehályog)
  - a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) sérülése
  - megnövekedett szemén belüli nyomás
  - mozgó pontok látása (homályok)
  - a zselészerű anyag leválása a retináról a szemben (üvegtesti hátsó határhártya leválás, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár)
  - olyan érzés, mintha valami lenne a szemben (idegentest érzése a szemben)
  - fokozott könnytermelés
  - szemhéjduzzanat (szemhéjödéma)
  - az injekció beadási helyén fellépő vérzés
  - szemvörösség
- \*) Nedves AMD-vel ismertén összefüggésbe hozható állapot; kizárólag nedves AMD-ben szenvedő betegek esetében figyelték meg.

**Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- allergiás reakció (hiperszenzitivitás)\*\*
  - súlyos gyulladás vagy fertőzés a szem belsejében (endoftalimitisz)
  - a szem szivárványhártyájának gyulladása vagy a szem más részeinek gyulladása (iritisz, uveitisz, iridociklitisz, az elülső csarnok gyulladása)
  - furcsa érzés a szemben
  - szemhéj-irritáció
  - a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) duzzanata.
- \*\* Allergiás reakciókat, például kiütést, viszketést (pruritusz), csalánkiütést (urtikária) és néhány esetben súlyos allergiás (anafilaxiás, anafilaktoid) reakciókat jelentettek.

**Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- vakság
- sérülés következtében fellépő lencsehomály (traumás katarakta)
- a zselészerű anyag gyulladása a szemben
- gennygyülem a szemben (hipopion)

A klinikai vizsgálatokban azoknál a nedves AMD-s betegeknél, akik vérhígítókat kaptak, gyakoribb volt a szem bevérvése, amelyet a kis vérerekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz (kötőhártyavérzés). A gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az Eylea-val kezelt betegek között.

A VEGF-gátlók szisztémás alkalmazása – ezekhez hasonló anyagok találhatók az Eylea-ban is – feltehetően a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kockázatával járhatnak, amelyek szívrohamhoz vagy szélütéshez vezethetnek. Az Eylea szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata.

Az immunreakciók (ellenanyagok keletkezése) kialakulásának eshetősége, mint minden terápiás fehérjénél, az Eylea esetén is fennáll.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A bontatlan injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Eylea?**

- A készítmény hatóanyaga: az aflibercept. Egy injekciós üveg legalább 0,1 ml kinyerhető térfogatot tartalmaz, amely megfelel legalább 4 mg afliberceptnek. Egy injekciós üveg 0,05 ml-ben oldott 2 mg afliberceptet juttat a szervezetbe.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 20 (E 432), nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (pH beállításhoz), dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (pH beállításhoz), nátrium-klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz.

### **Milyen az Eylea külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Eylea oldatos injekció (injekció) injekciós üvegben. Az oldat átlátszó vagy halványsárga.

Csomagolási egység: 1 db injekciós üveg és 1 db filteres tű.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

### **Gyártó**

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

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

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216-3300

**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: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

<-----

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Az injekciós üveg kizárólag **egy szem kezelésére használható**.

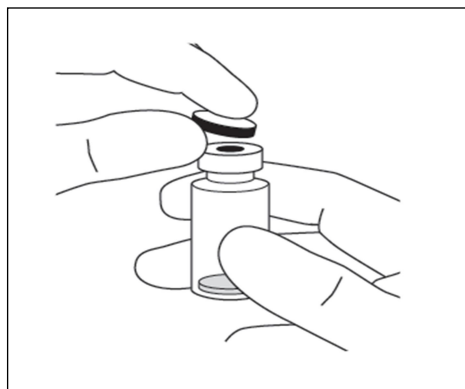
Az injekciós üveg többet tartalmaz a 2 mg aflibercept (megfelel 0,05 ml-nek) ajánlott dózisnál. A felesleges mennyiséget el kell távolítani az alkalmazás megkezdése előtt!

Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja el.

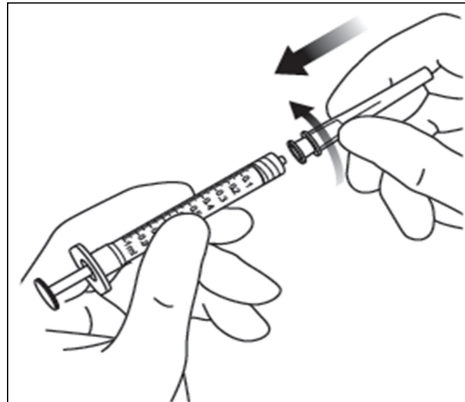
A bontatlan injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni. Az injekciós üveg felbontása után aseptikus környezetben folytassa a továbbiakat: Az intravitrealis injekciózáshoz 30 G × ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni.

***Az injekciós üveggel kapcsolatos használati utasítás***

1. Távolítsa el a műanyag kupakot, és fertőtlenítse az injekciós üveg gumidugójának külső részét.

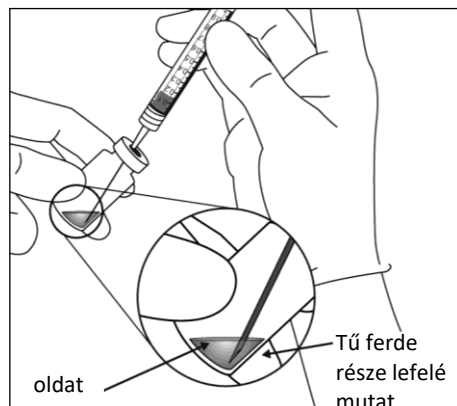
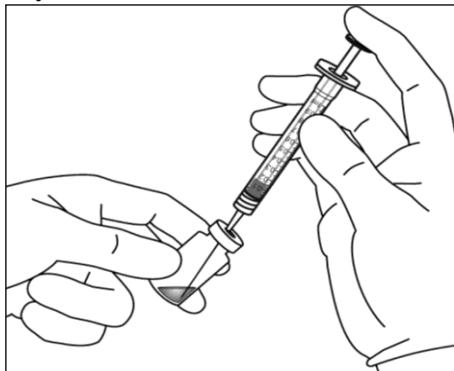


2. Csatlakoztassa a dobozban mellékelt 18 G-s, 5 mikronos szűrővel (filterrel) rendelkező tűt egy 1 ml-es, steril Luer-záras fecskendőre.

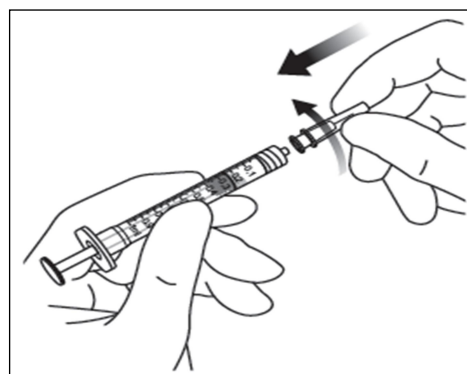


3. Nyomja bele a filteres tűt az injekciós üveg gumidugójának közepébe olyan mélyre, hogy teljesen belemenjen az üvegbe és a tű hegye elérje az injekciós üveg alját vagy az aljának a peremét.

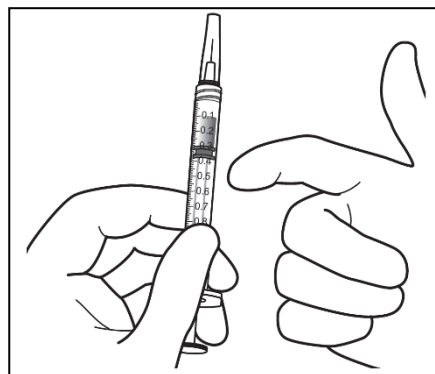
4. Aszeptikus technika alkalmazásával, szívja fel a fecskendőbe az Eylea injekciós üvegének teljes tartalmát úgy, hogy eközben az injekciós üveget függőleges helyzetben, kicsit döntve tartja, ezzel elősegítve az üveg teljes tartalmának felszívását. A levegő bejutásának megakadályozása érdekében biztosítsa, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban. Az üveget tartsa megdöntve a felszívás alatt, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban.



5. Az injekciós üvegből történő felszívás során győződjön meg róla, hogy a dugattyúszár teljes mértékben hátra van húzva azért, hogy teljesen kiürülhessen a filteres tű.
6. Távolítsa el, és megfelelően dobja ki a filteres tűt.  
Megjegyzés: A filteres tű nem használható intravitrealis injekciózáshoz.
7. Aszeptikus technika alkalmazásával, stabilan csavarjon egy  $30\text{ G} \times \frac{1}{2}$  hüvelykes injekciós tűt, a fecskendő végének Luer-zárjára.

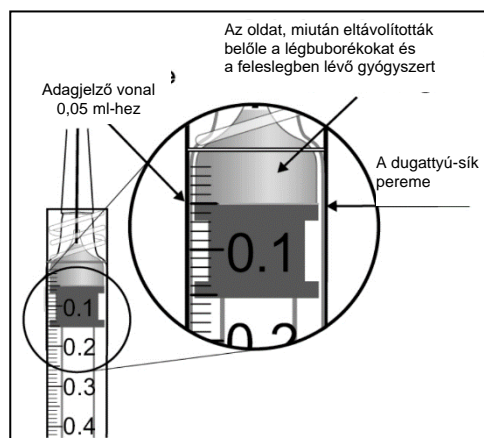
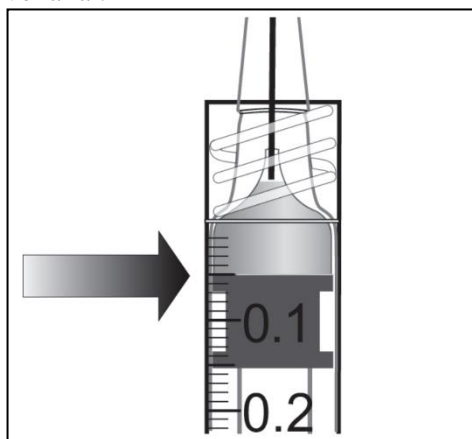


8. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.





9. Az összes buborék, valamint a feleslegben lévő gyógyszer eltávolításához lassan nyomja előre a dugattyút addig, amíg a dugattyú sík pereme egyvonalba kerül a fecskendőn lévő, 0,05 ml-t jelző vonallal.



10. Az injekciós üveg kizárólag egyszer használatos. Az injekciós üveg többszöri adagolása alkalmazása növelheti a kontamináció és a későbbi fertőzések kockázatát.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Eylea 114,3 mg/ml oldatos injekció aflibercept

**Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eylea Önnek történő beadása előtt
3. Hogyan fogja kapni az Eylea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Eylea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer az Eylea?

Az Eylea hatóanyagként afliberceptet tartalmaz. A gyógyszerek azon csoportjába tartozik, amelyet érújraképződést gátló szereknek neveznek.

Kezelőorvosa az Eylea-t a szemébe injekciózza felnőtteknél az alábbi szembetegségek kezelésére:

- nedves időskori makuladegeneráció (nedves AMD),
- diabéteszes makulaödéma (DMO) miatt kialakuló látásromlás.

Ezek a betegségek a makulát befolyásolják. A makula a szem hátsó részében található fényérzékeny hártya középső része, amely az éleslátásért felelős.

Nedves AMD akkor alakul ki, amikor rendellenes vérerek jönnek létre és ezek a makula alá nőnek. A rendellenes vérerekből folyadék vagy vér szivároghat a szembe. A makula megduzzadását okozó szivárgó vérerek vezetnek a DMO-hoz. Mindkét betegség befolyásolhatja a látását.

##### Hogyan fejti ki hatását az Eylea?

Az Eylea gátolja az újonnan kialakuló, rendellenes vérerek növekedését a szemben. Az Eylea segíthet stabilizálni és gyakran javítani is a látást.

#### 2. Tudnivalók az Eylea beadása előtt

##### Önnek nem fogják beadni az Eylea-t:

- ha allergiás az afliberceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön szemfertőzésben vagy szem körüli fertőzésben szenved;
- ha szemében fájdalmat érez vagy vörösséget tapasztal (súlyos szemgyulladás).

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eylea beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek/Önnél:

- zöldhályogja (glaukómája) van – egy szembetegség, amelyet a magas szemnyomás okoz;

- korábban már előfordult szikralátás vagy észlelt üvegtesti homályokat, és ha a homályok mérete vagy száma hirtelen megnőtt;
- szemműtétet hajtottak végre az utóbbi 4 héten belül, vagy fognak végrehajtani az elkövetkező 4 hétben.

**Azonnal** tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat tapasztalja:

- szemvörösség
- szemfájdalom
- fokozott diszkomfortérzés
- homályos vagy csökkent látás
- fokozott fényérzékenység

Ezek gyulladás vagy fertőzés tünetei is lehetnek és a kezelőorvosa abbahagyhatja az Eylea adagolását.

Továbbá fontos tudnia az alábbiakat:

- az Eylea biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták olyan esetekben, amikor egyidejűleg mindkét szemben alkalmazták a gyógyszert, és amennyiben így alkalmazzák, a mellékhatások kialakulási kockázatának növekedéséhez vezethet.
- az Eylea befecskendezése, a beadást követő 60 percen belül, néhány betegnél a szemnyomás emelkedéséhez vezethet. Kezelőorvosa ezt minden injekció után ellenőrizni fogja.
- kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy fennállnak-e egyéb kockázati tényezők, amelyek fokozhatják a szem egyik hátsó hártájának a szakadását vagy leválását. Ilyen esetekben kezelőorvosa elővigyázatossággal fogja alkalmazni az Eylea-t.
- fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Eylea injekció beadását követően legalább 4 hónapig.

Azoknak a hatóanyagoknak az alkalmazása, amelyekhez hasonló található az Eylea-ban is, összefüggésbe hozható a vérereket elzáró vérrögök kialakulásának lehetséges kockázatával, amely szívrohamhoz vagy agyi érkatasztrófához (sztrókhhoz) vezethet. Az Eylea szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata. Ha Önnél az elmúlt 6 hónapban agyi érkatasztrófa, átmeneti agyi keringészavar vagy szívroham lépett fel, akkor kezelőorvosa elővigyázatossággal fogja alkalmazni az Eylea-t.

### **Gyermekek és serdülők**

Az Eylea alkalmazását gyermekeknél vagy 18 év alatti serdülőknél nem vizsgálták, mert a javallatot képező betegségek főleg felnőtteknél fordulnak elő, ezért ebben a korcsoportban nincs releváns alkalmazása.

### **Egyéb gyógyszerek és az Eylea**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség és szoptatás**

- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Eylea injekció beadását követően legalább 4 hónapig.
- Az Eylea terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Eylea-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni kivéve, ha a lehetséges előny az anyára nézve meghaladja a lehetséges kockázatot a magzatra nézve.
- Az Eylea kis mennyiségben bejuthat az anyatejbe. A szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásai nem ismertek. Az Eylea alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Eylea beadását követően átmeneti látászavart tapasztalhat. Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, ameddig ez el nem múlik.

### 3. Hogyan fogja kapni az Eylea-t?

A készítmény ajánlott adagja 8 mg aflibercept injekciónként.

- Az első 3 hónapban havonta 1 injekciót fog kapni.
- Ezután legfeljebb 5 havonta fogja kapni az injekciókat. A gyakoriságot kezelőorvosa fogja eldönteni a szeme állapota alapján.

#### Az alkalmazás módja

Kezelőorvosa az Eylea-t injekcióként adja a szemébe (intravitrealis injekció).

A fertőzések megelőzése céljából a kezelőorvos az injekció beadása előtt fertőtlenítő szemöblítéssel óvatosan megtisztítja az Ön szemét. A szem érzéstelenítésére az orvos szemcseppet (helyi érzéstelenítő) fog adni, hogy csillapítsa vagy megelőzze az injekciózással járó fájdalmat.

#### Ha kimarad egy adag Eylea

Mielőbb kérjen új időpontot kezelőorvosánál.

#### Az Eylea-kezelés abbahagyása

Mielőtt abbahagyná a kezelést, beszélje meg kezelőorvosával. A kezelés abbahagyása növelheti a látásvesztés és a látásromlás kockázatát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Eylea-injekció mellékhatásai származhatnak magától a gyógyszertől vagy az injekció beadásától és leginkább a szemet érintik.

#### Néhány mellékhatás súlyos lehet

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alább felsoroltak bármelyikét tapasztalja:

- gyakori mellékhatás, amely 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet
  - a szemlencse elhomályosodása (szürkehályog)
  - a szemfenék bevérvése (retinabevérzés)
  - a szem belsejében fellépő vérzés (üvegtesti vérzés)
- nem-gyakori mellékhatás, amely 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet
  - a szem belsejében fellépő vérzés (üvegtesti vérzés)
  - a szemlencse bizonyos típusú elhomályosodásai (szubkapszuláris szürkehályog)
  - a szemfenéken elhelyezkedő fényérzékeny réteg leválása, szakadása vagy vérvése, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár, és ez az állapot némely esetben látásvesztésig súlyosbodhat (retinaleválás vagy retinaszakadás)

#### További lehetséges mellékhatások

##### Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- mozgó pontok látása (üvegtesti homályok)
- a gélszerű anyag leválása a retináról a szemben (üvegtesti hátsó határhártya leválás)
- csökkent látásélesség
- szemfájdalom
- a szem bevérvése (kötőhártya-bevérvés)
- a szemgolyó szivárványhártya előtti tiszta rétegének sérülése (pontosított szaruhártyagyulladás, keratitisz punktata)

**Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- allergiás reakció
- a szem hátsó rétegének leválása vagy szakadása, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár, és ez az állapot némely esetben látásvesztésig súlyosbodhat (a retina pigmenthám szakadása vagy leválása)
- a szivárványhártya, a szem más részeinek vagy a szem belső gélszerű anyagának gyulladása (iritisz, iridociklitisz, vitritisz)
- a szemlencse elhomályosodásának bizonyos formái (kortikális vagy nukleáris szürkehályog)
- a szemgolyó elülső rétegének sérülése (szaruhártya-horzosódás, vagy szaruhártyaerózió)
- homályos látás
- az injekció beadási helyén fellépő szemfájdalom
- olyan érzés, mintha valami lenne a szemben (idegentest érzése a szemben)
- fokozott könnytermelés
- az injekció beadási helyén fellépő vérzés
- szemvörösség

**Ritka** (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- vakság
- a szem egyéb részeinek gyulladása (uveitisz)
- szemhéjduzzanat
- az injekció beadási helyén fellépő irritáció
- a szemgolyó elülső rétegének duzzanata (szaruhártya-ödéma)

A fent említett mellékhatások mellett a következő mellékhatások is előfordulhatnak, habár a klinikai vizsgálatokban ezekről nem számoltak be:

- szemvörösség (okuláris hiperémia)
- a szemfenéken elhelyezkedő fényérzékeny réteg károsodása (retinadegeneráció)
- rendellenes érzés a szemben
- lencsehomály (lenticuláris opacitás)
- sérülés következtében fellépő lencsehomály (traumás szürkehályog)
- a szem elülső, átlátszó rétegének felszíni károsodása (a szaruhártya hámhiánya)
- a szem egyéb részeinek gyulladása (az elülső csarnok gyulladása)
- szemhéj-irritáció
- súlyos gyulladás vagy fertőzés a szem belsejében (endofthalmitisz)
- gennygyülem a szemben (hipopion)
- súlyos allergiás reakciók

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Eylea-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A bontatlan injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni.
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tárolandó.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Eylea?**

- A készítmény hatóanyaga az aflibercept. Az oldat 114,3 mg afliberceptet tartalmaz milliliterenként. 0,263 ml oldatot tartalmaz injekciós üvegenként. Ez egyszeri hasznos adagként 0,07 ml injekciós oldat beadását teszi lehetővé, amely 8 mg afliberceptet tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, arginin-hidroklorid, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin poliszorbát 20, injekcióhoz való víz

### **Milyen az Eylea külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Eylea oldatos injekció (injekció) injekciós üvegben. Az oldat átlátszó vagy halványsárga.

Kiszerezés: 1 db injekciós üveg és 1 db filteres tű.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

### **Gyártó**

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

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

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216-3300

**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: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

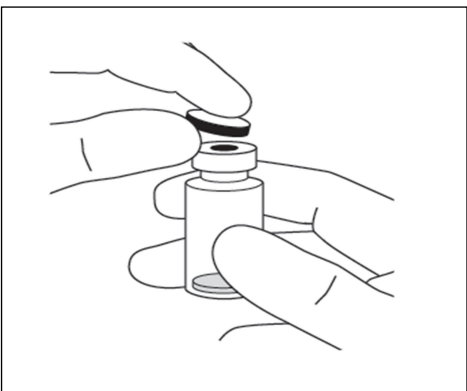
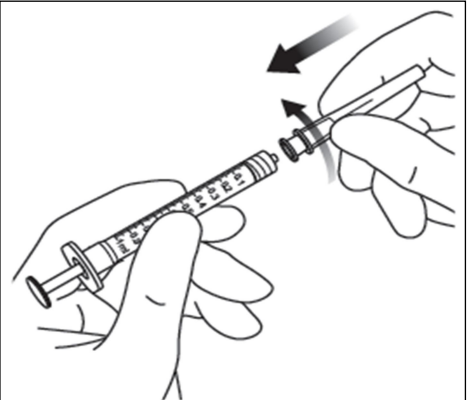
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az injekciós üveg egyszeri alkalommal, egy szem kezelésére használatos.

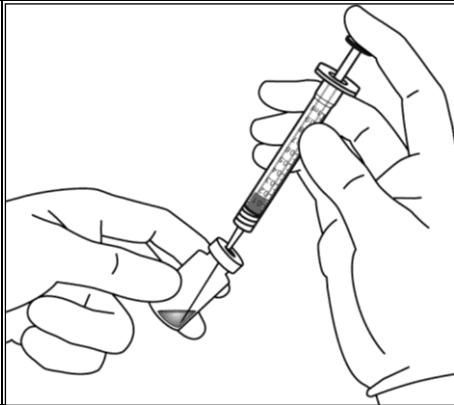
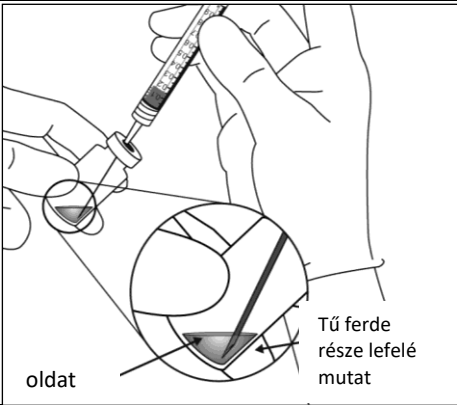
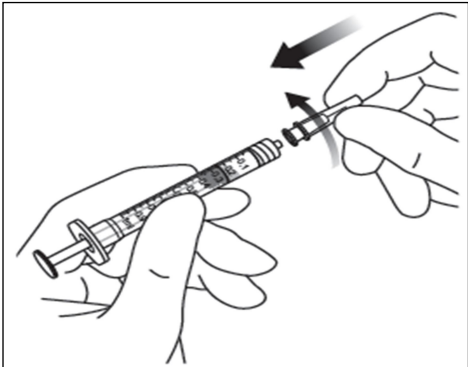
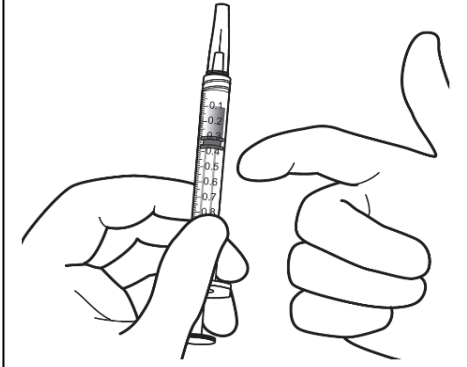
Több dózis kinyerése egy injekciós üvegből növelheti a kontamináció és a következményes fertőzések kockázatát.

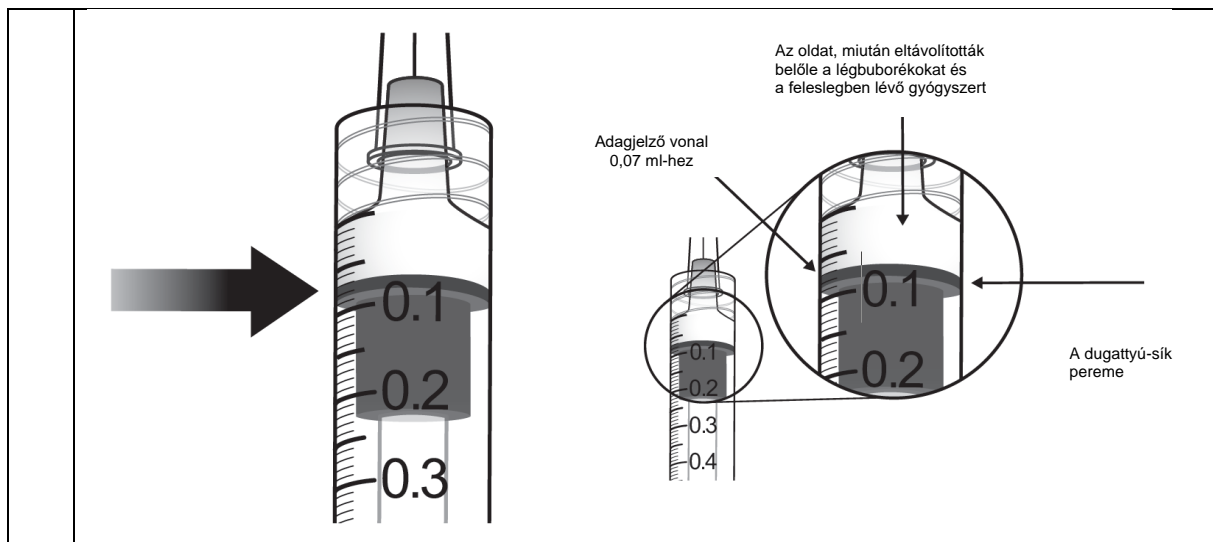
Ne alkalmazza a készítményt, ha a csomagolás vagy annak részei lejárt szavatosságúak, sérültek vagy ha azokat korábban manipulálták. Ellenőrizze az injekciós üvegen lévő címkét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy Ön az alkalmazni kívánt hatáserősségű Eylea-készítményt készül alkalmazni. A 8 mg-os adag alkalmazásához az Eylea 114,3 mg/ml-es injekciós üveg használata szükséges.

Az intravitrealis injekciózáshoz 30 G × 13 mm-es injekciós tűt kell alkalmazni *(nem része a csomagolásnak)*.

1.	Felhasználás előtt az oldatos injekciót vizuálisan meg kell vizsgálni. <b>Ne használja</b> az injekciós üveget, ha részecskék, zavarosság vagy elszíneződés látható benne.	
2.	Távolítsa el a műanyag kupakot, és fertőtlenítse az injekciós üveg gumidugójának külső részét.	
3.	Használjon aszeptikus technikát a 3–10. lépés kivitelezéséhez. Csatlakoztassa a dobozban mellékelt szűrővel (filter) ellátott tűt egy 1 ml-es, steril Luer-zárás fecskendőre.	
4.	Nyomja bele a filteres tűt az injekciós üveg gumidugójának közepébe olyan mélyre, hogy teljesen belemenjen az üvegbe és a tű hegye elérje az injekciós üveg alját vagy az aljának a peremét.	
5.	Szívja fel a fecskendőbe az Eylea injekciós üvegének teljes tartalmát úgy, hogy közben az injekciós üveget függőleges helyzetben, kicsit döntve tartja, ezzel elősegítve az üveg teljes tartalmának felszívását. A levegő bejutásának megakadályozása érdekében biztosítsa, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban. Az üveget tartsa megdöntve a felszívás alatt, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban.	



		
6.	Az injekciós üvegből történő felszívás során győződjön meg róla, hogy a dugattyúszár teljes mértékben hátra van húzva azért, hogy teljesen kiürülhessen a filteres tű. Az injekciózást követően a fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni..	
7.	Távolítsa el, és megfelelően semmisítse meg a filteres tűt. <b>Megjegyzés:</b> A filteres tű <b>nem</b> használható intravitrealis injekciózáshoz.	
8.	Stabilan csavarja a 30 G × 13 mm-es injekciós tűt a fecskendő végének Luer-zárjába.	
9.	A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.	
10.	Az összes buborék, valamint a feleslegben lévő gyógyszer eltávolításához lassan nyomja előre a dugattyút addig, amíg a dugattyú sík pereme egyvonalba kerül a fecskendőn lévő, <b>0,07 ml</b> -t jelző vonallal.	



Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírásoknak megfelelően kell végrehajtani.